

München, 1960

**Der Einfluß des
Rauwolfiaalkaloids Reserpin
auf die
Ostrusfolge weißer Ratten**

Günter Stephan

AUS DER I. FRAUENKLINIK UND HEBAMMENSCHULE
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. W. BICKENBACH

DER EINFLUSS DES RAUWOLFIAALKALOIDS RESERPIN
AUF DIE ÖSTRUSFOLGE WEISSER RATTEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Günter Stephan
aus Braunschweig

München 1960

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. G. DÖRING
Dekan: Professor Dr. med. Dr. phil. H. EYER

Tag der mündlichen Prüfung: 11. Okt. 1960



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Die zentrale Steuerung der Sexualfunktion	5
B. Eigene Untersuchungen:	
Der Einfluss des Rauwolfiaalkaloids Reserpin auf das Zyklusverhalten weisser Ratten	9
I. Einleitung	9
II. Methodik	14
III. Ergebnisse	16
IV. Besprechung der Ergebnisse	38
C. Zusammenfassung	42
Tabellen - Anhang	43
Literaturangaben	58
Lebenslauf	65



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555220_0099

A. DIE ZENTRALE STEUERUNG DER SEXUALFUNKTION

Lange Zeit war man der Ansicht, dass bestimmte Einzelfunktionen im Wirkungsbereich des vegetativen Nervensystems von topographisch scharf abgrenzbaren und autonomen Zentren gesteuert werden. Erst W. R. HESS (1) fand nach ausgedehnten Reizversuchen im Gebiet des Zwischenhirns, dass es eine zentrale Repräsentation von Organeinzelleistungen in genau bestimmbareren Einzelkernen nicht gibt. Auf Grund seiner Untersuchungen kommt er zu dem Schluss, dass der Begriff des Zentrums mehr funktionell interpretiert werden muss und zwar im Sinne eines Beziehungssystems, von dem aus Koordination und Abstimmung von Einzelimpulsen erfolgt, mit dem Ziel, zweckvolle Kollektivleistungen zu ermöglichen.

W. BICKENBACH und G. K. DÖRING (2) definieren in Anwendung dieser Grundvorstellung als Zentrum, das die Sexualfunktionen steuert, ein Gebiet im Zwischenhirn, von dem aus "die Vorgänge der individuellen Sexualrhythmik in Gang gehalten und koordiniert werden", und das die Aufgabe hat, "die Notwendigkeit der Fortpflanzung den Anforderungen des Gesamtorganismus anzupassen".

Einen ersten Schritt zur Entdeckung eines derartigen Sexualzentrums, das über die Beeinflussung besonders der gonadotropen Hypophysenhormone wirksam wird, taten CAMUS und ROUSSY 1920 (3), als es ihnen im Tierversuch gelang, durch Läsion des Tuber cinereum im Zwischenhirn eine Atrophie der Genitalorgane hervorzurufen.

Eine dazu wichtige klinische Beobachtung gelang DRIGGS und SPATZ (4). Sie fanden bei einem dreijährigen Knaben mit ausgesprochener Pubertas praecox bei der Sektion eine kirschkerngrosse, hyperplastische Fehlbildung im Tuber cinereum-Gebiet, auf die sie die sexuelle Frühreife zurückführten. Damit gab es neben den Beobachtungen von STIER (5) und vielen anderen Autoren, die über Störungen des Sexualgeschehens nach Schädeltraumen und besonders nach Schädigung des Zwischenhirngebiets berichtet hatten, einen weiteren klinischen Anhaltspunkt für die bereits nach tierexperimentellen Arbeiten aufgestellte Vermutung eines die Vorgänge des Sexualablaufes steuernden Zentrums im Diencephalon.

Die im Tierversuch durch Läsionen im Gebiet des Tuber cinereum (CAMUS und ROUSSY (3), SMITH (6), HETHERINGTON und RANSON (7), HEROLD und EFFKEMANN (8), BUSTAMENTE, SPATZ und WEISSCHEDEL (9), HESS W. R. (1), HESS M. und HESS G. (10), KENNEDY (11).) erzielten Ergebnisse, Rückbildung der Geschlechtsorgane, Beeinflussung des Trieblebens und des Zyklus, hatten es wahrscheinlich gemacht, dass besonders die Gegend des Tuber cinereum für den Ablauf der geschlechtlichen Vorgänge von grosser Bedeutung ist. Implantationsversuche mit Hypophysen (HOHLWEG und JUNGSMANN (12)) und Zwischenhirnsubstanz (WEISSCHEDEL und

SPATZ (13)) sicherten diese Annahme und schliesslich konnte durch elektrische Reizung des Hypothalamus, besonders des Tuber cinereum eine Ovulation bei Kaninchen induziert und ältere Befunde dieser Art (HILL (14), HARRIS (15), WESTMANN und JACOBSON (16) et al.) auch in neuerer Zeit bestätigt werden. (HARRIS (17), NOWAKOWSKI (18), KURACHI, KUROTZU und BAU (19)).

In den letzten Jahren wurde der Nachweis eines Sexualzentrums im Zwischenhirn mit Hilfe von Drogen geführt, deren Angriffspunkte im Stammhirn liegen und durch die ein Sistieren des Zyklus bei Ratten erreicht wurde. (GITSCH (20), DÖRING und GÖZ (21), WESTMANN (22) et al.). Ausserdem konnte ELERT (23) durch Zwischenhirnblockade mit Luminal bei gleichzeitiger Progesteronverabreichung bei Frauen den Nachweis erbringen, dass der thermogenetische Effekt des Progesteron vom Zwischenhirn gesteuert wird.

WESTMANN, BORELL und ÖRSTRÖM (22) gelang es bei Ratten, durch Registrierung des Phosphatstoffwechsels mit Hilfe der Isotopentechnik, den einzelnen Zyklusphasen charakteristische Änderungen im Phosphatstoffwechsel des Tuber cinereum und des Ovars zuzuordnen und damit einen weiteren Befund zu erheben, der zusammen mit den genannten Ergebnissen klinischer und experimenteller Forschung die Existenz eines Sexualzentrums im Tuber cinereum als gesichert erscheinen lässt.

Die Beeinflussung der Gonaden vom Zentrum aus erfolgt über Hypophyse und gonadotrope Hormone des Hypophysenvorderlappens. "Allerdings kann aber auch an einer zusätzlichen, peripher-nervösen Regulierung der Keimdrüsenfunktion nicht mehr gezweifelt werden." (BICKENBACH und DÖRING (24)). BICKENBACH und DÖRING (2) berichten über Zyklusstörungen nach Rückenmarksläsion beim Menschen, und bei Rattenversuchen liessen sich nach Rückenmarksdurchtrennung in Höhe von Th₁₃ und L₁ ebenfalls Unregelmässigkeiten im Zyklusablauf nachweisen. (BICKENBACH, DÖRING und UHLENHOFF (25)).

BICKENBACH und DÖRING bezeichnen diesen peripher-nervösen Regulationsmechanismus als zusätzlich und mit wenigen Ausnahmen wird auch in der Literatur die Auffassung vertreten, dass die Gonadenaktivität in der Hauptsache auf dem Weg über Hypothalamus-Hypophyse gesteuert wird.

Die Übertragung der Impulse des Zentrums auf den Hypophysenvorderlappen erfolgt nach Freisetzung adrenerger (MARKEE, SAYER und HOLLINSHEAD (26), SAWYER, EVERETT und MARKEE (27)) und cholinerg Substanzen (EVERETT (28), WESTMANN (22)) am Hypophysenstiel über die Portalgefässe der Hypophyse. (GREEN und HARRIS (29)). HARRIS spricht von einer neurovaskulären Kette. SPATZ (30) und NOWAKOWSKI (31) bestätigen den geschilderten Übertragungsmechanismus, sind aber auf Grund ihrer Untersuchungen

der Ansicht, dass die Reizleitung zentripetal, von der Hypophyse zum Tuber cinereum geschieht, dem auf diese Weise der Hormonspiegel des Blutes signalisiert wird, während die efferente Leitung über das Rückenmark erfolgen soll (SPATZ (30)).

Die von SPANNER gefundenen Drosselvorrichtungen an den Portalgefäßen, es handelt sich um Muskelpolster mit Quellzellen, und die Regulierung der Druckverhältnisse mittels arteriovenöser Anastomosen machen wahrscheinlich, dass der Blutstrom bald zum Hypothalamus, bald zur Hypophyse gelenkt werden kann (BARGMANN (67)).

Auch BICKENBACH und DÖRING (2) kommen nach Abwägung der Befunde zu dem Schluss, dass neurohumorale Reize zwischen Hypophyse und Hypothalamus sowohl zentrifugal wie zentripetal weitergeleitet werden.

Die neurohumoral der Hypophyse zugeleiteten zentralen Impulse steuern die Ausschüttung der gonadotropen Hormone des Hypophysenvorderlappens, von denen wiederum die Produktion der Keimdrüsenhormone angeregt und unterhalten wird. Ihrerseits wirken die Keimdrüsenhormone in Abhängigkeit von ihrer Konzentration im Blut regulierend auf die Aktivität des Zwischenhirnzentrums ein, (HARRIS (29), ARTNER (32) et. al.) das ausserdem nach SPATZ (30) unter dem zentripetal vermittelten Einfluss der Adenohypophyse steht. Abb. 1 gibt die möglichen Zusammenhänge im Schema wieder.

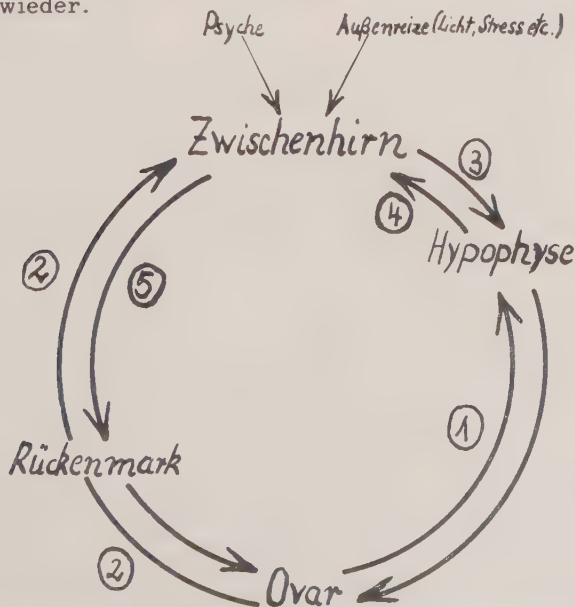


Abb. 1: Schematisierte Darstellung der Zusammenhänge im sog. generativen Funktionskreis unter Benutzung von Darstellungen von BICKENBACH und DÖRING (2) und HARRIS (29).

1. Hormonale Regulation und Gegenregulation von Ovar und Hypophyse durch den allgemeinen Blutkreislauf.
2. Regulation der Zwischenhirnaktivität durch die Hormone des Ovars und anderer endokriner Drüsen über den allgemeinen Blutkreislauf (HARRIS).
3. Zentrifugale neurovaskuläre Kette nach HARRIS.
4. Zentripetale neurovaskuläre Kette nach SPATZ.
5. Zusätzliche nervöse Regulation des Ovariums über spinale und vegetatives Nervensystem.

Der Überblick zeigt, dass im Bereich des Zwischenhirns ein das Sexualgeschehen steuerndes Zentrum im eingangs definierten Sinne vorhanden ist.

Danach ist die Annahme berechtigt, dass eine medikamentöse Beeinflussung des Hypothalamus Auswirkungen auf den Ablauf des Sexualrhythmus haben muss.

B. EIGENE UNTERSUCHUNGEN: DER EINFLUSS DES RAUWOLFIAALKALOIDS RESERPIN AUF DAS ZYKLUSVERHALTEN WEISSER RATTEN

I. Einleitung

Die vorliegenden Untersuchungen sollten im Tierversuch klären, welche Wirkungen in der Genitalsphäre durch die heute mit gutem therapeutischen Erfolg sehr häufig in der Medizin angewandten Medikamente der Rauwolfiareihe zu erwarten sind.

Damit verbunden war die Frage, ob Dysregulationen im Zwischenhirn-Hypophysensystem, die klinisch als Blutungen bei glandulär-zystischer Hyperplasie der Uterusschleimhaut in Erscheinung treten, durch Rauwolfiapräparate abgemildert und gedämpft werden könnten.

WESTMANN (22) hatte, nachdem der dämpfende Einfluss von Prominal auf den Zyklusablauf bei Ratten gesichert war, bei Patientinnen mit Metropathia haemorrhagica cystica die Blutungen mit Prominal zum Verschwinden bringen können, musste aber die Behandlung wegen der starken Nebenwirkungen des Prominals absetzen.

Die Untersuchungen sollten ferner einen Beitrag liefern zur Frage des noch umstrittenen Angriffspunktes des verwendeten Rauwolfiainalkaloids Reserpin.

Reserpin ist Bestandteil einer Droge, die als Wurzelextrakt der *Rauwolfia serpentina* Benth., einer in Indien wachsenden Apocynaceenart schon in der altindischen Medizin vielfältige Verwendung fand, zum Beispiel als Mittel gegen Schlangenbisse und Skorpionstiche, als Fiebermittel, als Therapeutikum gegen Cholera und Durchfälle und vor allem als Beruhigungsmittel für Geisteskranke (SCHNEIDER (33)). Wahnsinnskraut ist eine der volkstümlichen Bezeichnungen der *Rauwolfia*-Pflanzen in Indien.

Auch in Europa kennt man die Droge seit einigen Jahrhunderten. 1563 berichtet Garcia da Orta in seinem Werk *Coloquios de simples e drogas de consas medicinas da India* von ihr, aber erst 1703 erhält die Pflanze von Charles Plumier den Namen *Rauwolfia* zur Erinnerung an den deutschen Arzt und Botaniker Rauwolf (RIEPEL (34)).

1886 hat zuerst Eykman in den Niederlanden die Anwesenheit von Alkaloiden in *Rauwolfia serpentina* festgestellt, aber erst 1931 isolieren S. SIDDIQUI und R. H. SIDDIQUI (35) das erste Reinalkaloid und geben ihm den Namen Ajmalin.

Von 1931 bis 1939 gelingt den gleichen Forschern die Isolierung von fünf weiteren Rauwolfiaalkaloiden, während die Inder Sen und Bose 1931 besonders auf die blutdrucksenkende Wirkung der Rauwolfia-

serpentina-Gesamtextrakte hinweisen, auf die der indische Arzt Ajmal Kan bereits Ende der zwanziger Jahre aufmerksam gemacht hatte.

1952 gelingt es MÜLLER, SCHLITTLER und BEIN (36) und 1953 HAAK, POPELAK, SPINGLER und KAISER (37) zwei Alkaloide zu isolieren und in ihrer Konstitution aufzuklären, auf die die sedative Wirkung der Rauwolfiaextrakte zurückzuführen ist.

Die gewonnenen Substanzen erhalten die Bezeichnungen Reserpin und Rescinamin.

Das Reserpin, dessen Wirkung auf den Scheidezyklus der weissen Ratte Gegenstand der Untersuchung war, gehört chemisch zu den schwach basischen Indolalkaloiden und enthält als Bestandteile Reserpsäuremethylester und Trimethoxybenzoesäure in Esterbindung (38).

Bei seiner Anwendung im Tierversuch bei Hund, Katze und Maus lässt sich beobachten:

1) Eine starke zentralsedative Wirkung.

Nach je nach Dosierung und Applikationsart verschiedener Latenzzeit werden die Tiere schläfrig und benommen, die Spontanmotorik lässt nach, und die Ansprechbarkeit auf Aussenreize ist vermindert. Bei Steigerung der Dosierung kommen die Tiere in einen schlafähnlichen Zustand, aus dem sie aber jederzeit durch akustische und taktile Reize aufgeweckt werden können (BEIN (39), KRONEBERG (40), (41)). Es tritt im Unterschied zu den Schlafmitteln (Barbituraten) auch bei hohen Dosierungen keine Narkose auf, und das EEG zeigt das Bild des Wachzustandes. Es kommt nach KRONEBERG (42) zum Körper-, aber nicht zum "Rindenschlaf". Die Reflexe und die Reflexzeit sind normal. Krämpfe werden nicht unterdrückt, dagegen hemmt Reserpin bereits in kleinen Dosen Erregungen nach Koffein, Morphin und Kokain, die umgekehrt durch Luminal verstärkt werden (BEIN, GROSS, TRIPOD, MEIER (43)).

Mit der fehlenden narkotischen Wirkung und dem Ausbleiben eines Excitationsstadiums auch bei hohen Dosen ist das ein weiterer Hinweis darauf, dass der Angriffspunkt des Reserpin ein anderer ist als bei den zentraldepressiv wirkenden Pharmaka wie Luminal und Natriumbromid.

2) Zeichen einer Sympathicusdepression.

Es kommt zu Ptosis (Ratte, Maus), Miosis, Nickhautvorfall (Katze), Bradycardie und Durchfällen. Der Grad der Ptosis geht der Sedation parallel. Er wurde von RUBIN und BURKE (44) zur quantitativen Bestimmung des Reserpin benutzt. Die genannten Autoren beobachteten je nach Dosis und Dauer der Medikation mehrere Tage anhaltenden Augenverschluss.

Die Miosis ist am nicht narkotisierten Tier meist das erste und am längsten anhaltende Symptom der Reserpinwirkung. Nach Zerstörung des Ganglion ciliare ist sie nicht mehr auslösbar, auch nicht nach lokaler Applikation, was als Zeichen einer zentralen Wirkung des Reserpin gewertet werden muss (BEIN, GROSS, TRIPOD, MEIER (43)).

3) Sehr eindrucksvoll ist die Kreislaufwirkung des Reserpin, die sich in Unterdrückung des Carotissinusentlastungsreflexes, in Blutdrucksenkung und Bradycardie bei meist abnehmender Blutdruckamplitude manifestiert. (ACHELIS und KRONEBERG (45)). Ebenso wie die Sedation tritt auch die Wirkung auf den Kreislauf erst nach bestimmter Latenzzeit auf, allerdings müssen bei Gaben von reinem Reserpin die sedativ wirksamen Dosen erheblich überschritten werden.

Als Ursache für die Blutdrucksenkung ist denkbar eine Wirkung des Reserpin auf die periphere Gefässinnervation, eine Wirkung an den Ganglien und schliesslich eine Beeinflussung der Zentren der Kreislaufregulation.

Aus der Tatsache, dass die pressorische Wirkung des Adrenalins nicht nur nicht abgeschwächt, sondern verstärkt ist, lässt sich schliessen, dass Reserpin nicht an der Peripherie an den Vasokonstriktoren im Sinne einer Adrenolyse wirkt. (HILDEBRANDT (46), ZIPF (47)).

Auch eine Erregung des peripheren vagalen Systems ist auszuschliessen, ebenso eine Ganglienblockade (HILDEBRANDT (46), BEIN (39)).

Es bleibt also übrig, eine zentrale Wirkung des Alkaloids anzunehmen (BEIN, TRIPOD, MEIER, GROSS (43), ACHELIS und KRONEBERG (45), KRONEBERG (41), HILDEBRANDT (46)). Dafür sprechen auch Befunde, die eine Beeinflussung weiterer Zentren nahelegen. So kommt es bei Kaninchen und Hunden zu einem Eingriff in die zentrale Wärmeregulation, mit Senkung der Körpertemperatur, ausserdem zu Wirkungen auf das Atemzentrum, die zunächst als vertiefte Atmung bei unveränderter Frequenz und bei hohen Dosen als deutliche Atmungshemmung merkbar werden (BEIN, GROSS, TRIPOD, MEIER (43)). Schliesslich ist noch anzuführen, dass Reserpin bei Maus, Kaninchen und Hund bei oraler und parenteraler Gabe die Darmtätigkeit anregt.

Das durch Reserpin ausgelöste Syndrom: Sedation mit Verminderung der Spontanaffektivität, Blutdrucksenkung, Bradycardie, Miosis, Nickhautvorfall, Atemhemmung, erhöhte Darmtätigkeit und Beeinflussung der Körpertemperatur, steht, wie es BEIN (39) formuliert, "in erheblicher formaler Analogie zu dem, was W. R. HESS durch Reizung diencephaler Substrate beobachten konnte". HESS (1) fand bei seinen Reizversuchen, dass im Zwischenhirn nicht autonome

Zentren in bestimmten, abgrenzbaren Arealen liegen, sondern dass es in diesem Hirnabschnitt zu ausgedehnter Koordination und Integration von Einzelimpulsen kommt. Eine typische Symptomengruppe, auslösbar durch Reizung grösserer Bezirke des mehr rostralen Hypothalamusgebietes, von HESS trophotrop-endophylaktisches System genannt, ist gekennzeichnet durch Adynamie bzw. Schlaf, Miosis und Nickhautvorfall, Blutdruckabfall, Bradycardie, Atemhemmung, Defäkation und Absinken der Körpertemperatur, d. h. durch die gleichen Erscheinungen, die durch Reserpin ausgelöst werden.

Nach diesen Feststellungen ist BEIN berechtigt, den Angriffspunkt des Reserpin im Hypothalamus zu vermuten. Nach BEIN kommt der Effekt des Alkaloids zustande durch Dämpfung der sympathischen ergotropen Zentren oder möglicherweise auch durch Blockierung der afferenten Impulse, die diese Zentren normalerweise aktivieren. Dafür sprechen Untersuchungsergebnisse von HOLZBAUER und VOGT (48) und von KRONEBERG und SCHÜMANN (49), die gefunden haben, dass die Sympathicusstoffe Adrenalin und Noradrenalin im Gehirn und auch im Herzen und im Nebennierenmark nach Reserpin vermindert sind. HESS (1) erzielte durch elektrische Reizung an verschiedenen Stellen des Hypothalamus und auch in der Gegend des lateralen Infundibulums und im Gebiet des Tuber cinereum Blutdrucksteigerung. In der gleichen Region konnte er Atmungsaktivierung und Pupillendilatation auslösen. Nach den in der Einführung zitierten Arbeiten erfolgt die Regulierung der Sexualfunktionen von einem übergeordneten Zentrum, das im Gebiet des Tuber cinereum lokalisiert ist. Unter Annahme der Bein'schen Konzeption von der dämpfenden Wirkung des Reserpin auf die Hypothalamusareale, von denen aus Blutdruckerhöhung, Atmungsaktivierung, Pupillendilatation etc. gesteuert werden und unter Berücksichtigung der Hess'schen Reizversuche, nach denen Areale dieser Art auch um das Tuber cinereum gruppiert sein müssen, liegt es nahe, Einflüsse der Droge auch auf das Sexualzentrum zu vermuten. Nach den geschilderten Funktionszusammenhängen zwischen Sexualzentrum, Hypophyse und Keimdrüsen sind dann auch Störungen im Zyklusablauf zu erwarten.

Seitdem ALLEN zur Beobachtung des Genitalzyklus die Untersuchung der Vaginalabstriche eingeführt hat, wird diese sehr zuverlässige Methode verwendet, wenn es darauf ankommt, einwandfreie Aufschlüsse über den Funktionszustand der Ovarien zu erhalten. Die rhythmischen Schwankungen in der Sekretion der Ovarialhormone spiegeln sich im Auf- und Abbau des Vaginalepithels, sodass aus Anzahl und Art der im Vaginalabstrich enthaltenen Zellen sichere Rückschlüsse auf die ovarielle Tätigkeit möglich sind.

Bei den als Versuchstieren verwendeten, spontan ovulierenden und polyöstrischen Ratten lässt sich am Vaginalabstrich in der Hauptsache nur etwas über die Produktion von Follikelhormon aussagen, wenig über die Progesteronsekretion. Nach B. ZONDECK (53) bietet

der Genitalschlauch bei Nagetieren nur nach der Kohabitation das Bild der Sekretionsphase. Ohne Kohabitation sind zwar nach der Ovulation im Follikelbett luteinisierte Granulosazellen nachzuweisen, die Produktion des Gelbkörperhormons wird aber ausgelöst und in Gang gehalten durch das luteotrophe Hormon des Hypophysenvorderlappens (SELYE (51), BUSCHBECK (50)) und dessen Ausschüttung erfolgt bei Mäusen und Ratten erst durch den Kopulationsreiz (MÜHLBOCK (52)).

Der also vorwiegend follikelhormongesteuerte, rhythmische Ablauf des Vaginalzyklus dauert bei Ratten durchschnittlich 4 - 5 Tage und umfasst nach B. ZONDECK (53) und CLAUBERG (54) folgende vier Stadien:

1. Stadium: Östrus = Brunststadium. Dauer etwa 1 Tag.
Im Vaginalabstrich: ausschliesslich massenhaft Schollen, d.h. abgestossene, polygonale, transparent gefärbte, grosse Epithelzellen ohne erkennbaren Kern. Vaginalschleimhaut: auf der Basalzellschicht 8 - 12 Reihen polygonaler Zellen. Die obersten Zellenlagen sind verhornt, heben sich lamellenförmig von der Unterlage ab und werden in das Scheidenlumen als "Schollen" abgestossen.
Ovar: grosse Follikel in grossen Höhlen.
In dieser Phase erreichen Follikelhormonproduktion und Proliferationsvorgänge ihren Höhepunkt. Die Phase endet mit der Ovulation.
2. Stadium: Metöstrus = Abbauphase. Dauer etwa 1 Tag.
Im Vaginalabstrich: zerfallene Schollen, massenhaft Leukozyten und einige kernhaltige Epithelzellen.
Vaginalschleimhaut: auf der Basalzellschicht einige Reihen polygonaler Zellen, die von Leukozyten durchsetzt sind. Abstossung der Zellschichten bis zur Basalis.
Ovar: luteinisierte Granulosa = junge corpora lutea.
Das Stadium ist gekennzeichnet durch Abbauvorgänge.
3. Stadium: Di-östrus = Ruhestadium. Dauer etwa 2 Tage.
Im Vaginalabstrich: Leukozyten, Epithelien, etwas Schleim.
Vaginalschleimhaut: auf der Basalzellschicht 1 bis 2 Schichten polygonaler Zellen, darüber 1 bis 2 Reihen schleimproduzierender Zylinderzellen. Vereinzelt durchwandernde Leukozyten.
Ovar: atretische, bindegewebige corpora lutea, kleine bis mittelgrosse Follikel.
Am Ende des Diöstrus steigt die Follikelaktivität langsam wieder an, die Proliferationsphase beginnt.

4. Stadium: Proöstrus = Aufbaustadium. Dauer etwa 12 - 24 Stunden. Im Vaginalabstrich: ausschliesslich grössere Mengen scharf begrenzter Epithelzellen, deren Kerne etwas exzentrisch im Zellplasma liegen. Vaginalschleimhaut: auf der Basalis 8 - 10 Reihen polygonaler Zellen, deren oberste Schicht zu verhornen beginnt. Schleimenthaltende, aber nicht mehr produzierende Zellen stossen sich ab. Ovar: corpora lutea früherer Zyklen, wachsende Follikel mit grösseren Höhlen. Die Follikelreifung wird in dieser Phase fortgesetzt, die Follikelhormonproduktion steigt an, und die Proliferationsvorgänge sind im vollen Gang.

Vermutungen über die jeweilige Zyklusphase sind bereits während des Abstreichens und bei Betrachtung der ungefärbten Ausstriche möglich, insofern, als im Proöstrus die Scheide trocken und wenig sekretisch ist, im Östrus bei klaffender, offener Scheide das gewonnene Material krümelig-sandförmiges Aussehen bekommt und im Met- und besonders im Diöstrus das bei feuchter Vagina entnommene Sekret fadenziehende, schleimige Beschaffenheit gewinnt.

II. Methodik

Die Abstriche wurden während der Versuchszeit jeden Tag gegen 9 Uhr vormittags mit einer Chromnickelöse entnommen. Die vor jedem Abstrich ausgeglühte und in physiologischer Kochsalzlösung abgekühlte Öse wird dabei mehrere Male an den Vaginalwänden entlanggeführt, wobei darauf geachtet werden muss, dass eine Berührung am Introitus vermieden wird, um eine Verunreinigung des Vaginalsekrets durch an der äusseren Haut dauernd abschilfernde Schollen zu verhindern. Das entnommene Material wurde danach in einem Tropfen physiologischer Kochsalzlösung auf einem sauberen und entfetteten Objektträger ausgestrichen, und die lufttrockenen Präparate anschliessend gefärbt.

Färbmethode:

Es wurde angestrebt, eine Färbmethode zu finden, die bei möglichst einfacher Handhabung eine gute Erkennung und Abgrenzung der Vaginalsekretbestandteile erlaubt. Schon die ersten Versuche mit Löfflers-Methylenblau ergaben, dass nach 5 Minuten dauernder Färbung eine sehr gute Unterscheidung der verschiedenen Zellelemente möglich ist. Die Unterschiede zwischen Epithelien, Schollen und Leukozyten in Grösse, Form und Kerngestalt sind so ausgeprägt, dass es nur einer farblichen Absetzung gegen den Untergrund bedarf, um die Ausstrichbilder bewerten zu können. Die Tatsache, dass sich die Schollen mehr transparent-bläulich, die Leukozyten tiefblau und die Schleimbestandteile blauviolett anfärben, erleichtert die Erkennung zusätzlich.

Bei der mikroskopischen Auswertung der gefärbten Präparate fand sich die Erfahrung von GÖZ (21) bestätigt, dass es zur Bestimmung einer Zyklusphase unnötig ist, die einzelnen Zellen zahlenmässig zu erfassen. Einen für die Diagnose der jeweiligen Zyklusphase vollkommen ausreichenden Überblick über die Relation der Zellarten zueinander bekommt man bereits durch Schätzung.

Im Protokoll wurden die einzelnen Zyklusphasen mit den Buchstaben a bis d gekennzeichnet, wobei a für den Östrus, b für den Met-, c für den Di- und d für den Proöstrus steht.

Die Versuche wurden ausgeführt an insgesamt 71 geschlechtsreifen, weiblichen Ratten gleichen Stammes. Sie wurden am 8. 1. 1958 begonnen und am 6. 4. 1958 beendet, dauerten also 89 Tage.

In der Vorbereitungszeit, die nach 31 Tagen abgeschlossen wurde, kam es darauf an, durch tägliche Kontrolle der immer zu gleicher Zeit entnommenen Vaginalabstriche die wegen stark unregelmässiger Zyklen für die Beurteilung der Reserpinwirkung ungeeigneten Tiere auszusondern und durch wiederholte abendliche Beobachtung der Ratten einen Eindruck von ihrem Gesamtverhalten zu bekommen.

In der folgenden, ebenfalls 31 Tage dauernden "Injektionsperiode", wurden alle Tiere jeden dritten Tag im Anschluss an die Smearentnahme gewogen, und ihr Verhalten dabei neben abendlichen Kontrollen beobachtet. 14 Tiere, und zwar die wegen Zyklusunregelmässigkeiten ausgesonderten, blieben unbehandelt. Es wurden bei ihnen weder Vaginalabstriche entnommen noch erhielten sie Injektionen.

15 Ratten bekamen 0,2 ccm, d.h. die gleiche Flüssigkeitsmenge wie die mit Reserpin behandelten Testtiere, einer physiologischen Kochsalzlösung intraperitoneal injiziert, um gegebenenfalls eine unspezifische, durch die mechanische Wirkung der Injektion bedingte Zyklusänderung ausschliessen zu können.

Die restlichen 41 Tiere erhielten jeweils nachmittags gegen 16 Uhr eine täglich einmalige intraperitoneale Injektion von 0,2 ccm wässriger Reserpinlösung, in der 0,05 mg Reinalkaloid vorhanden waren. Bei einem Durchschnittsgewicht der Testtiere von 225 g sind es 0,02 mg Substanz pro 100 g Körpergewicht und die. Das entspricht beim Menschen (angenommenes Durchschnittsgewicht 60 kg) einer täglichen Dosis von etwa 13 mg, also einer Gabe, wie sie in der Psychiatrie vielfach üblich ist (LANDGREBE (55), FLÜGEL, KIESER (56) et al.). Verwendet wurde ein Präparat der Firma C. F. Boehringer & Söhne GmbH, Mannheim, das unter dem Namen Sedaraupin im Handel ist.

Nach Absetzen der Medikamentation wurden 8 der Tiere getötet, und Ovarien, Uterus, Vagina, Nebenniere, Schilddrüse, Leber und Milz zur mikroskopischen Untersuchung entnommen. Zwei der getöteten Ratten hatten Kochsalzinjektionen erhalten und zeigten einen

vollkommen regelmässigen Zyklus. Sie erschienen deshalb zur Gewinnung von normalen Vergleichspräparaten besonders geeignet. Die 6 anderen Tiere standen unter Reserpineinfluss und hatten verschieden ausgeprägte Zyklusstörungen gezeigt.

Bei den restlichen 35 Tieren, die Reserpin erhalten hatten, wurde für weitere 27 Tage der Zyklus an den Vaginalabstrichen kontrolliert, und die Wägung und Beobachtung aller Tiere fortgesetzt.

Während der gesamten Versuchszeit wurde Wert darauf gelegt, dass die Aussenweltbedingungen gleich blieben. So wurde an der Gruppierung der Tiere zu je drei in einem Gitterkäfig nichts geändert, die Raumtemperatur blieb weitgehend konstant, und auch die Beleuchtungsverhältnisse änderten sich nur im normalen Tag- und Nachtrhythmus, was wegen der experimentell nachgewiesenen Beeinflussung des Zyklus durch Lichtreize bei Ratten von Wichtigkeit erschien (JÖCHLE (57)).

Es wurde weiter darauf geachtet, dass die Ernährungsbedingungen weitmöglichst gleichblieben, und dass vor allem der Bedarf der Tiere an Vitamin A und B gedeckt wurde, um eine durch Vitamin A- und B-Mangel bedingte Kolpokeratose (BERBLINGER (58)), die im Ausstrich das Bild des Schollenstadiums zeigt, auszuschliessen.

Gefüttert wurde hochwertiges Körnerfutter im Wechsel mit Essenabfällen bei Zusatz von rohen Karotten und Rüben.

III. Ergebnisse

Die im Anhang aufgeführten Protokolle (Tabelle 1) zeigen das Zyklusverhalten aller Tiere in der Vorbereitungszeit, die vom 8.1.1958 bis zum 7.2.1958 reicht.

(a = Östrus, b = Metöstrus, c = Diöstrus, d = Proöstrus)

Die Tiere Nr.: 1, 9, 12, 16, 17, 20, 27, 29, 33, 60, 61, 62, 63, 65, 71 wurden wegen der Unregelmässigkeit ihrer Zyklen für den Reserpintest nicht verwendet. Sie blieben aber in ihren Käfigen und wurden an den folgenden Versuchstagen als Kontrolltiere weiter beobachtet und gewogen. Tier Nr. 63 ging ein.

Über die Zyklusdauer in Tagen während der Vorbereitungszeit gibt für die restlichen 56 Ratten die Zusammenstellung in Tabelle 2 Auskunft.

Als vollständiger Zyklus wird dabei der Ablauf aller genannten vier Zyklusphasen gewertet.

Tier Nr.:	3- tägige Zyklen	4- täg. Zykl.	5- täg. Zykl.	6- täg. Zykl.	7- täg. Zykl.	8- täg. Zykl.	Durchschnittl. Dauer der Zykl. in Tagen
2		2	2	1	1		5,16
3		1	4	1			5,00
4		3	2	1			4,66
5		2	2	1	1		5,16
6		2	2	1	1		5,16
7		2	2	1	1		5,16
8	1	3	2				4,16
10		1	5				4,93
11			4			1	5,60
13			3	1			5,25
14		7					4,00
15	2	3	2				4,00
18	1	5	1				4,00
19	2	3	2				4,00
21		4		1			4,40
22			6				5,00
23		5		1			4,33
24		3	1	1	1		5,00
25		2	4				4,66
26		4	1		1		4,66
28		1			1	1	6,00
30		5	2				4,48
31		7					4,00
32		6	1				4,14
34		4	1	1			4,50
35		1	2	1	1		5,40
36		7					4,00
37		6	1				4,14

Tabelle 2

Tier Nr.:	3- tägige Zyklen	4- täg. Zykl.	5- täg. Zykl.	6- täg. Zykl.	7- täg. Zykl.	8- täg. Zykl.	Durchschnittl. Dauer der Zykl. in Tagen
38	1	3	2				4,16
39		7					4,00
40		7					4,00
41		6	1				4,14
42		7					4,00
43		7					4,00
44	1	1	2	2			4,83
45		6					4,00
46	2	2	3				4,14
47	1	3	3				4,00
48	3	1	3				4,00
49	2	4	1				3,85
50		3	3				4,50
51	1	3	2				4,16
52	1	4		1			4,16
53	1	4	2				4,14
54	3	1	3				4,00
55		7					4,00
56	1	4	2				4,14
57		6	1				4,14
58		7					4,00
59		2	2	2			5,00
64		7					4,00
66		7					4,00
67		2		2	1		5,40
68		6	1				4,14
69	1	4	1	1			4,18
70	2	2	3				4,14

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Die Zyklusdauer während der Vorbereitungszeit beträgt im Durchschnitt bei insgesamt 356 Zyklen für alle 56 Tiere 4, 43 Tage.

GÖZ (21) kommt in ihrer Ansicht auf eine durchschnittliche Intervalldauer von 4,41 Tagen und andere Autoren geben als normale Zyklusdauer 4 - 5 Tage an. Danach können die verwendeten Ratten in ihrem Zyklusverhalten als vollkommen gesund angesehen werden.

Bei wöchentlich einer, von 19 - 20³⁰ Uhr durchgeführten Beobachtung der Tiere in der Vorbereitungszeit sollte herausgefunden werden, ob die Ratten zu diesem Zeitpunkt wach und motorisch aktiv waren, ob sie ruhten und dösten oder ob sie schliefen. Es wurde ausserdem ihre Reaktion auf Klopfreize geprüft und die Reaktionstypen unterteilt in starke, mittlere und geringe bis keine Flucht- bzw. Angriffsreaktion. Bei insgesamt 4 abendlichen Beobachtungen, bei denen jede Käfiggruppe zu je 3 Tieren als eine Testgruppe gewertet wurde, d.h. bei insgesamt 96 Gruppenbeobachtungen (24 Gruppen mit je 4 Beobachtungen) ergab sich folgendes Bild: (Tabelle 3)

Verhalten der Tiere	Anzahl der Gruppenbeobachtungen	Anzahl der Gruppenbeobachtungen in %
wach, lebhaft, suchend, fressend, also motorisch aktiv	50	52,1
ruhend, liegend, dösend, also ruhiggestellt	46	47,9
schlafend	0	0
Verhalten bei Klopfreizen:		
starke Schreck- bzw. Angriffsreaktion	29	30,2
mittlere	29	30,2
geringe oder keine	38	39,6

Tabelle 3

Auch nach den in Tabelle 3 aufgeführten Beobachtungsergebnissen können die Versuchsgruppen als vollkommen gesund und normal bezeichnet werden.

Mit den Injektionen wurde am 7.2. gegen 16 Uhr begonnen. Die angegebene Zeit wurde an den folgenden 30 Tagen bis zum 9.3. einschliesslich beibehalten.

In den Protokollen, die während der Injektionsperiode geführt wurden (Tabelle 4, siehe Anhang) ist bis zu Tier Nr. 50 der Zyklusablauf der mit Reserpin behandelten Tiere angegeben. 15 Ratten und zwar ab Nr. 51 erhielten physiologische Kochsalzlösung injiziert.

Einen zusammenfassenden Überblick über die Entwicklung des Sexualrhythmus während der Reserpininjektionen gibt Tabelle 5.

Tier Nr.:	1. voll- ständiger Zyklus in Tagen	2. vst. Zykl. i. T.	3. vst. Zykl. i. T.	4. vst. Zykl. i. T.	5. vst. Zykl. i. T.	besonders langanhaltende Zyklusphase
2	13	15				Metöstrus
3	23					Diöstrus
4	20					Diöstrus
5	15	5	11			Diöstrus
6	5	4	11			Diöstrus
7	6	14	6			Met-u. Diöstrus
8	13	17				Diöstrus
10	14	6	12			Diöstrus
11	13	13				Diöstrus
13	während der ges. Injektionsperiode diöstrisch					
14	21					Met-u. Diöstrus
15	5	9				Diöstrus
18	15	5	5			Diöstrus
19	18					Diöstrus
22	16	15				Diöstrus
23	16					Diöstrus
24	19					Diöstrus
25	13	11				Diöstrus
26	4	10	5	5	7	
28	28					Diöstrus
30	15	12				Diöstrus
31	23					Diöstrus

Tabelle 5

Tier Nr.:	1. voll- ständiger Zyklus in Tagen	2. vst. Zykl. i. T.	3. vst. Zykl. i. T.	4. vst. Zykl. i. T.	5. vst. Zykl. i. T.	besonders langanhaltende Zyklusphase
32	14	7				Diöstrus
34	17					Diöstrus
35	5	14				Diöstrus
36	während der ges. Injektionsperiode diöstrisch					
37	14					Diöstrus
38	16	13				Diöstrus
39	13	10				Diöstrus
40	14	14				Diöstrus
41	17					Diöstrus
42	13	13				Diöstrus
43	13	4	5			Metöstrus
44	5	25				Metöstrus
45	17					Diöstrus
46	13	11				Diöstrus
47	17					Met-u. Diöstrus
48	12	9				Met-u. Diöstrus
49	13	12	6			Diöstrus
50	16	15				Diöstrus

Tabelle 5 (Fortsetzung)

Auf den ersten Blick lässt sich aus der Tabelle eine auffallende Zyklusveränderung ablesen, die überwiegend auf eine starke Verlängerung der Diöstrusphasen zurückzuführen ist. Bei den meisten Tieren setzt die Verzögerung im Zyklusablauf sofort ein, bei anderen (Nr. 6, 7, 15, 35, 44) wird die Blockierung erst nach Ablauf von ein bis zwei normalen Zyklen wirksam, sodass man den Eindruck gewinnt, dass die Impulse, die das Sexualgeschehen steuern, sehr stark sind und erst nach länger dauernder Einwirkung von Reserpin unterdrückt werden können.

Die Ratten Nr. 18, 32, 43, 49 zeigen nach zunächst stark verlänger-tem Zyklusablauf eine mit der Zeit fortschreitende Normalisierung der Zyklusdauer. Man kann annehmen, dass sich die steuernden

Zentren an die Reserpinstörung adaptiert haben und nach gewisser Latenz durch erhöhte Tätigkeit das normale Geschehen wieder in Gang bringen.

Eine genauere Analyse der Zyklusveränderungen ermöglicht Tabelle 6. Sie gibt eine Übersicht über die Gesamtzahl der Zyklen der einzelnen Tiere und über die durchschnittliche Zyklusdauer während der Reserpinperiode. Gleichzeitig ist aus ihr zu entnehmen, um das Wievielfache die einzelnen Zyklen gegenüber der Vorbereitungszeit verlängert sind. Ausgegangen wurde dabei von der durchschnittlichen Zyklusdauer während der Vorbereitungszeit (siehe Tabelle 2) und während der Injektionsperiode.

Tier Nr.:	Anzahl der Zyklen	Durchschnittliche Dauer in Tagen	Verlängerung mindestens um das-fache
2	2	14,0	2
3	1	23,0	4
4	1	20,0	4
5	3	10,33	2
6	3	6,66	-
7	3	8,66	-
8	2	15,0	3
10	3	10,66	2
11	2	13,0	2
13		Daueröstrus	
14	1	21,0	5
15	2	7,0	2
18	3	8,33	2
19	1	18,0	4
21	1	15,0	3
22	2	15,5	3
23	1	16,0	3
24	1	19,0	3
25	2	12,0	2
26	5	6,20	-
28	1	28,0	4

Tabelle 6

Tier Nr.:	Anzahl der Zyklen	Durchschnittliche Dauer in Tagen	Verlängerung mindestens um das-fache
30	2	13,5	3
31	1	23,0	5
32	2	10,5	2
34	1	17,0	3
35	2	8,5	-
36		Daueröstrus	
37	1	14,0	3
38	2	14,5	3
39	2	11,5	2
40	2	14,0	3
41	1	17,0	4
42	2	13,0	3
43	3	7,33	-
44	2	15,0	3
45	1	17,0	4
46	2	12,0	2
47	1	17,0	4
48	2	10,5	2
49	3	10,33	2
50	2	15,5	3

Tabelle 6 (Fortsetzung)

Bei 2 Tieren = 4,87 % (Nr. 13 und 36) ist überhaupt keine Rhythmik mehr im Sexualgeschehen zu erkennen. Der Zyklusablauf ist im Ruhestadium arretiert.

2 Tiere = 4,87 % (Nr. 14 und 31) zeigen mindestens 5-fach verlängerten Zyklus.

Bei 7 Ratten = 17,1 % (Nr. 3, 4, 19, 18, 41, 45, 47) ist die Zyklusdauer mindestens um das 4-fache des Normalen verlängert.

Der Zyklus von 13 Tieren = 31,71 % (Nr. 8, 21, 22, 23, 24, 30, 34, 37, 38, 40, 42, 44, 50) zeigt eine Verlängerung um mindestens das 3-fache des Normalen.

12 Tiere = 29,26 % (Nr. 2, 5, 10, 11, 15, 18, 25, 32, 39, 46, 48, 49) weisen einen Zyklus auf, zu dessen Ablauf, bezogen auf die Normalzyklen mindestens das Doppelte an Zeit benötigt wird.

Bei 4 Ratten = 9,76 % (Nr. 6, 7, 35, 43) ist die Dauer des Zyklus gegenüber der Norm zwar etwas erhöht, aber nicht so stark, dass eindeutig auf eine Reserpinwirkung geschlossen werden kann. Mit Tier Nr. 26 = 2,43 %, dessen Zyklusablauf nahezu unverändert geblieben ist, werden sie zu der Gruppe gerechnet, bei der eine Störung der Sexualfunktion nicht sicher nachzuweisen ist.

Diese Gruppe umfasst also 5 Tiere = 12,19 %.

Deutliche Reserpinwirkung zeigten 36 Tiere = 87,81 %. Der Befund ist so signifikant, dass eine statistische Sicherung unnötig ist, umso mehr als Vergleichszahlen von mit physiologischer Kochsalzlösung behandelten Tieren zur Verfügung stehen.

Rechnet man zu den insgesamt 74 Zyklen der Injektionsperiode die zwei Daueröstre als je einen Zyklus von 31 Tagen Dauer, dann erhält man bei 76 Zyklen in insgesamt 610,5 Tagen für alle Tiere während der Injektionsperiode eine durchschnittliche Zyklusdauer von 15,12 Tagen pro Tier.

GÖZ (21) fand bei mit Luminal behandelten Ratten eine durchschnittliche Intervalldauer von 7,1 Tagen. Das bedeutet, dass Reserpin weitaus stärker in den Sexualablauf eingreift als Luminal.

Eine Zyklusdauer von 15,12 Tagen entspricht dem 3-fachen (genau 3,41-fache) der durchschnittlichen Zyklusdauer von 4,43 Tagen während der Vorbereitungszeit. Dabei ist der Durchschnittswert, der in der Vorbereitungszeit von allen für Injektionen vorgesehenen, d.h. von 56 Tieren errechnet wurde, als für alle Vergleiche in dieser Arbeit verbindliche Norm zugrundegelegt.

Über das Zyklusverhalten der mit physiologischer Kochsalzlösung behandelten Tiere (Kontrollgruppe) informiert Tabelle 7.

Tier Nr.:	3- tägige Zyklen	4- täg. Zykl.	5- täg. Zykl.	6- täg. Zykl.	7- täg. Zykl.	8- täg. Zykl.	Durchschnittliche Dauer der Zyklen in Tagen
51	3	1	3				4,0
52	1	3		1		1	4,83
53	1	5	1				4,0
54		7					4,0
55	1	4	2				4,14
56		5			1		4,5
57	2	3	1	1			4,14
58		6					4,0
59		3	1				4,5
64		7					4,0
66		6	1				4,14
67		1	3	1			5,0
68		7					4,0
69	3	4	1				3,85
70	2	2	1	1			4,16

Tabelle 7

Die Zyklusdauer der mit physiologischer Kochsalzlösung behandelten 15 Tiere beträgt im Durchschnitt bei insgesamt 98 Zyklen in 63,26 Tagen 4,21 Tage.

Die Abweichung von der errechneten Norm von 4,43 Tagen ist mit 0,21 so gering, dass eine Beeinflussung des Zyklus durch die Kochsalzinjektion ausgeschlossen werden kann. Das stimmt mit den Befunden von F. X. MEIER (59) überein, der bei allerdings subkutaner Applikation von physiologischer Kochsalzlösung keine mikroskopisch feststellbaren Ovarveränderungen fand.

Es kann also jetzt gesagt werden, dass die Zyklusveränderungen der Reserpintiere durch die verwendete Substanz und nicht durch den mechanischen Reiz des Injizierens bzw. der peritoneal angesammelten Flüssigkeitsmenge verursacht worden ist.

Dies festzustellen erschien wesentlich, weil B. ZONDECK (53) darauf hinweist, dass durch Reize, z. B. durch Injektionen unspezifischer Mittel Veränderungen im Vaginalsekret verursacht werden können.

Nach den vorliegenden Beobachtungen trifft das für die verwendeten Versuchstiere nicht zu.

Um eine Änderung im Allgemeinverhalten der Tiere unter Reserpin feststellen zu können, wurden während der Injektionsperiode 5 abendliche (19 bis 21³⁰ Uhr) Beobachtungen durchgeführt und die Ergebnisse nach den gleichen Grundsätzen wie in der Vorbereitungszeit registriert. Eine Zusammenstellung der Ergebnisse zeigt Tabelle 8.

Die 14 Tiere, die unbehandelt waren, werden in der Tabelle als Einzelbeobachtungen neben den Gruppenbeobachtungen der 'Reserpin'- und 'Kochsalztiere' aufgeführt. Ein Vergleich ist trotzdem gut möglich, weil nur der prozentuale Anteil an den einzelnen Tabellenkategorien wichtig ist.

Motorik und Verhalten der Tiere	Anzahl der Gruppen- beobachtungen			Anzahl der Gruppen- beobachtungen in %		
	unbe- han- delte	Reser- pin	NaCl Tiere	unbe- han- delte	Reser- pin	NaCl Tiere
wach, lebhaft, su- chend, fressend, also motor. aktiv	33	38	17	55	47,5	48,6
ruhend, liegend, dösend, also ru- higgestellt	27	42	18	45	52,5	51,4
schlafend	-	-	-	-	-	-
Verhalten bei Klopfreizen:						
starke Schreck- bzw. Angriffs- reaktion	7	8	4	11,6	10,0	11,4
mittlere	26	27	22	43,4	33,7	62,9
geringe oder keine ...	27	45	9	45,0	56,3	25,7

Tabelle 8

Aus der Tabelle ist zu entnehmen, dass in der motorischen Aktivität zwischen den einzelnen Gruppen während der Injektionsperiode keine deutlichen Unterschiede bestehen.

Es lässt sich auch bei Vergleich mit Tabelle 3 kein auffallender Unterschied zum motorischen Verhalten während der Vorbereitungszeit feststellen.

Die von vielen Autoren angegebene starke Dämpfung der Spontanmotorik unter Reserpin liess sich also bei den hier verwendeten Versuchstieren nicht nachweisen. Dagegen konnte die ebenfalls angeführte Dämpfung der Affektivität bei Beobachtung der Reaktionen auf Klopfreize bestätigt werden.

Der Anteil der Tiere, die keine oder geringe Reaktion auf Klopfreize zeigen, erhöht sich unter Reserpin gegenüber den Normaltierreaktionen der Vorbereitungszeit und gegenüber der Reaktionen der unbehandelten Kontrolltiere zur Zeit der Injektionen um 15 bzw. 10 %.

Die jeden dritten Tag nach Entnahme der Abstriche durchgeführten Wägungen der Tiere sollten die Allgemeinbeobachtungen zur Seite des Gewichtsverhaltens hin abrunden. Erwartet wurde eine Gewichtszunahme bei den Reserpintieren. Sie liess sich auf Grund der allgemeinen Sedation vermuten, zumal WEBER (60) von Patienten, die in psychiatrischer Behandlung standen, bei Reserpinanwendung über Gewichtszunahme berichtet, und auch HUSCHKE (61) bei Kindern Gewichtszunahme selbst bei geringer Reserpindosierung beobachtet hatte.

In Tabelle 9 sind die Durchschnittsgewichte der drei Tiergruppen: "Reserpin-, Kochsalz- und Kontroll"-Tiere aufgeführt.

Datum der Wägung	Durchschnittsgewicht aller unbehandelten Kontrolltiere in g	Durchschnittsg. aller NaCl-Tiere in g	Durchschnittsg. aller Reserpin- tiere in g
6.2.	225,9	230,3	225,02
9.2.	224,4	224,4	221,8
12.1.	222,7	223,8	219,5
15.2.	220,7	220,0	219,0
18.2.	221,4	222,6	219,3
21.2.	222,1	221,3	218,1
24.2.	219,2	220,0	209,2
27.2.	219,7	235,3	209,3
2.3.	224,4	228,8	216,9
5.3.	223,5	229,3	215,3
10.3.	224,6	230,0	211,4
13.3.	228,0	233,8	222,1
16.3.	232,0	236,4	226,3
19.3.	231,3	237,08	225,4
22.3.	225,7	231,2	219,9
25.3.	224,2	229,7	220,5
28.3.	225,7	234,1	226,0
31.3.	224,30	233,1	225,61
3.4.	228,9	240,0	232,1

Tabelle 9

Bei graphischer Darstellung der Gewichtsveränderungen als Funktion der Zeit erhält man folgenden Kurvenverlauf (Abb. 2):

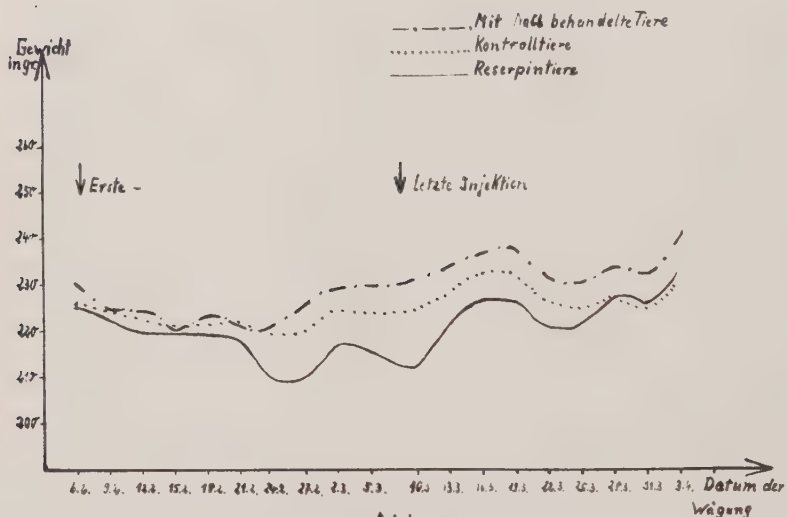


Abb. 2

Es ist ersichtlich, dass statt der erwarteten Gewichtszunahme bei den Reserpin-tieren nach einer Latenzzeit von 14 bis 17 Tagen ein deutlicher Gewichtsverlust eintritt, der etwa 18 Tage nach Absetzen der Reserpinbehandlung wieder ausgeglichen ist. Nach Ablauf dieser Zeit erreicht die Gewichtskurve der Reserpin-tiere das Niveau der Gewichtskurve der Kontrolltiere, mit der sie fast den gleichen Ausgangspunkt gemeinsam hat.

Die Gewichte der Kontrolltiere und der mit Kochsalzlösung behandelten Ratten verändern sich während der Versuchszeit nur gering. Gewichtsschwankungen in diesen Gruppen erfolgen nahezu synchron und lassen sich deshalb auf Änderungen im Futterangebot (Wechsel von Körnerfutter und Essenabfällen) zurückführen.

Dagegen ist der Gewichtsverlust der mit Reserpin behandelten Tiere so auffallend stark, dass auf eine Reserpinwirkung geschlossen werden muss. Die Latenz von 17 Tagen, die relativ lang erscheint, wenn man berücksichtigt, dass die Zyklusbeeinflussung durch Reserpin meist sofort einsetzt, lässt sich durch die Albuminverbindung im

Blut erklären, die nach FAUST (62) unter Reserpinbehandlung eintritt. Zwangsläufig muss der Blutalbuminverminderung eine Einlagerung von Flüssigkeit in die Gewebe folgen, so dass Substanzverluste ausgeglichen werden können. Nach FAUST kommt es bei gleichbleibender Medikation nach 22 bis 24 Tagen wieder zur Normalisierung der Albuminwerte. Danach könnte der Gewichtssturz in der Zeit vom 21. bis 24.2., also 14 bis 17 Tage nach der ersten Injektion als Ausschwemmung von Oedemflüssigkeit gedeutet werden, nach der der schon länger vorhandene Substanzverlust erst offenbar wird.

Es liegt nahe, die Gewichtsabnahme aufzufassen als Folge der Dämpfung eines Zentrums, das die Nahrungsaufnahme kontrolliert. Das Vorhandensein eines oder mehrerer Zentren dieser Art wurde durch Experimente von KENNEDY (11) und ANAND (62) bewiesen, denen es gelang, durch feine Zerstörungen im rostrocaudalen Hypothalamus bei Ratten je nach Lage der Läsionen entweder Fettsucht oder Abmagerung bis zum Verhungern auszulösen.

Ausser dem Gewichtsverlust und den fast bei allen Reserpintieren am Ende der Injektionsperiode vorhandenen trophischen Störungen im Haarkleid - die Felle der Tiere waren glanzlos und struppig, ausserdem gelichtet und die Einzelhaare unelastisch und brüchig - fanden sich keine Hinweise, aus denen auf Eingriffe in das Stoffwechselgeschehen hätte geschlossen werden können.

Nach den Untersuchungen von BUHR (64) weiss man aber, dass es zu einer Senkung des Grundumsatzes von durchschnittlich 5,4 % schon 2 Stunden post injectionem bei einer Gabe von 2 mg Reserpin i. v. bei gesunden Versuchspersonen kommt. Auch KUSCHKE und GRUNER (65) wiesen im Tierversuch eine Grundumsatzverminderung nach.

Während des Wiegens wurde meist erst in den letzten 8 Tagen der Versuchsperiode bei 10 Tieren ein stark ausgeprägtes Körperzittern beobachtet. Dabei handelte es sich nicht um Tiere, die besonders starke Zyklusveränderungen aufwiesen oder bei denen der Gewichtsabfall oder die ausserdem beobachtete Ptosis besonders stark ausgeprägt waren. Man kann aus diesem Grunde nicht sicher, wohl aber mit Wahrscheinlichkeit sagen, dass es sich bei diesem Tremor um eine Reserpinnebenwirkung handelt, die dem extrapyramidalen Syndrom im Sinne eines Parkinsonismus entspricht, das nach hoher Dosierung des Medikaments beim Menschen beobachtet wird (LANDGREBE (55)). Allerdings konnte Muskelrigidität oder eine besondere Verlangsamung der Motorik bei den Tieren nicht festgestellt werden.

Die von verschiedenen Autoren angegebene Ptosis wurde schon nach den ersten Tagen der Reserpinapplikation beobachtet. Sie war zunächst nur schwach ausgeprägt und erreichte nach durchschnittlich 15 - 20 Tagen ihren Höhepunkt. Bei starker ödematöser Schwellung

der Augenlider und leichter konjunktivaler Injektion kam es nach dieser Zeit zu starker Verengung der Lidspalte, die bei einigen Tieren zeitweise zu einem meist einseitigen vollkommenen Augenschluss führte. Die Augenerscheinungen klangen bei einigen Tieren schon 3 - 4 Tage nach Absetzen des Medikaments vollständig ab, bei anderen kam es langsamer zur Rückbildung der Schwellungen und erst nach 10 - 15 Tagen zu völligem Verschwinden.

Ein Zusammenhang zwischen der Schnelligkeit des Verschwindens der Augensymptome und der verschiedenen schnellen Zyklusnormalisierung bei den einzelnen Tieren war nicht zu finden.

Die Versuchstiere erhielten am 9.3. ihre letzte Injektion. Die mit Reserpin behandelten Tiere wurden bis auf sechs, am 10.3. getöteten Ratten in ihrem Zyklusverhalten bis zum 6.4. weiter beobachtet.

Auf die Abstrichkontrolle bei den Tieren, die Kochsalzinjektionen erhalten hatten, wurde wegen des nach den bisherigen Ergebnissen voraussehbaren, normalen Verhaltens verzichtet.

Die Zyklusprotokolle der restlichen 35 Tiere zeigt Tabelle 10 (siehe Anhang).

Eine Übersicht über den Zyklusablauf in der Nachbeobachtungsperiode und Angaben über die durchschnittliche Zyklusdauer gibt Tabelle 11.

Tier Nr.:	Dauer der vollständigen Zyklen (Z) in Tagen						Durchschnittliche Dauer der Zyklen in Tagen
	1. Z.	2. Z.	3. Z.	4. Z.	5. Z.	6. Z.	
2	10	5	3	4			4,0
4	10	4	5	4			4,33
5	7	4	3	4	4		4,0
6	13	4	4	3			3,66
7	4	4	4	6	4		4,5
8	8	4	4	4	5		4,25
10	11	6	5	4			5,0
11	10	7	4	4			5,0
13	10	7	5				6,0
14	13	4	4	4			4,0
15	4	5	4	4	4		4,25

Tabelle 11

Tier Nr.:	Dauer der vollständigen Zyklen (Z) in Tagen						Durchschnittliche Dauer der Zyklen in Tagen
	1. Z.	2. Z.	3. Z.	4. Z.	5. Z.	6. Z.	
18	10	5	3	5			4,33
19	4	5	4	4	4	3	4,0
21	6	5	4	5	4		4,5
22	4	4	9	5	4		5,5
23	4	4	5	4	3	4	4,0
24	5	4	6	5	4		4,75
25	6	7	5	5			5,2
26	5	4	5	3	5	3	4,0
30	4	4	4	4	4	4	4,0
31	4	3	4	5	5	5	4,40
32	9	8	4	5			5,66
37	10	5	3	4			4,0
38	4	4	4	4	4	4	4,0
39	5	4	3	5	4	4	4,0
40	4	5	3	6	6		5,0
41	6	4	4	4	4	4	4,0
42	9	7	4	5			5,20
43	10	4	3	5	3		3,75
44	7	5	5	5			5,0
46	5	4	4	4	5	3	4,0
47	9	7	5	4			5,3
48	10	3	3	4	5		3,75
49	5	4	4	4	4	4	4,0
50	10	9	5				7,0

Tabelle 11 (Fortsetzung)

Es wird deutlich, dass nach Absetzen der Injektionen bei 19 Tieren der normale rhythmische Ablauf des Zyklusgeschehens sofort wieder in Gang kommt. Dagegen läuft bei 16 Tieren erst ein gegenüber der Vorbereitungszeit etwa um das Doppelte verlängerter Zyklus ab, ehe vollkommene Normalisierung eintritt.

Die durchschnittliche Zyklusdauer beträgt für alle 35 Tiere in der Nachbeobachtungszeit 4,51 Tage. Bei der Berechnung ist der jeweils erste vollständige Zyklus nach der Reserpinbehandlung wegen der noch vorhandenen Reserpinwirkung ausser Betracht geblieben. Erst alle folgenden Zyklen wurden zur Berechnung der Durchschnittswerte verwendet.

Die Zyklusdauer in der Nachperiode ist mit 4,51 Tagen dem entsprechenden Wert in der Vorbereitungszeit (4,43 Tage) so stark angenähert, dass man von einer vollständigen restitutio ad integrum sprechen kann, zumal beim Vergleich der durchschnittlichen Zyklusdauer jedes einzelnen Tieres während der Vorbereitungszeit und der Nachbeobachtung (Tabelle 2 und 11) ebenfalls eine nahezu vollständige Übereinstimmung festzustellen ist.

Die durch Reserpin verursachte starke Verzögerung des Zyklusablaufs ist somit zeitlich begrenzt und an die tägliche Verabreichung des Medikaments gebunden.

Abendliche Beobachtungen, die am 14.3. und am 23.3. also etwa am Anfang und am Ende der Nachbeobachtungszeit durchgeführt wurden, hatten folgendes in Tabelle 12 zusammengefasstes Ergebnis:

Motorik und Verhalten der Tiere	Anzahl der Gruppen- beobachtungen			Anzahl der Gruppen- beobachtungen in %		
	unbe- han- delte	Reser- pin	NaCl Tiere	unbe- han- delte	Reser- pin	NaCl Tiere
Wach, lebhaft, suchend, fressend, also motor. aktiv	24	27	9	85,7	90,0	64,3
ruhend, liegend, dösend, also ruhiggestellt	4	3	5	14,3	3,0	35,7
schlafend	-	-	-	-	-	-
Verhalten bei Klopfreizen:						
starke Schreck- bzw. Angriffsreaktion	6	12	-	21,4	40,0	-
mittlere	16	12	10	52,2	40,0	71,4
geringe oder keine ...	6	6	4	21,4	20,0	28,6

Tabelle 12

In allen drei Tiergruppen ist der Anteil der motorisch aktiven und gleichmässig gegenüber der Vorperiode und der Versuchszeit erhöht, sodass diese Erhöhung auf Aussenreize, z. B. Zunehmen der Tageshelligkeit zurückgeführt werden muss und nicht als Ausdruck einer Entlastung nach der Reserpinperiode gewertet werden kann. Von den getöteten Tieren waren zwei (Nr. 54 und 68) mit physiologischer Kochsalzlösung vorbehandelt. Sie wiesen einen vollkommen regelmässigen Zyklusablauf auf und zeigten auch in ihrem Allgemeinverhalten keine Besonderheiten. Sie eigneten sich deshalb besonders gut zur Gewinnung von Vergleichspräparaten.

Sechs Tiere (Nr. 3, 28, 34, 35, 36, 45) hatten Reserpininjektionen erhalten und stark verlängerte Zyklusphasen, Gewichtsverluste von 4 - 15 % ihres Ausgangsgewichtes, struppiges, glanzloses Fell und Tremor gezeigt.

Die Tiere wurden mittels Äther getötet. Die autopsisch zu erhebenden Allgemein- und Organbefunde wurden notiert und Leber, Milz, Nebenniere, Schilddrüse, Uterus, Vagina und Ovarien nach Einbettung und Anfertigung von HE-gefärbten Kontrollschnitten mikroskopisch untersucht.

Entsprechend der jeweiligen Gewichtsabnahme war das Unterhautfettgewebe und die Fettauskleidung des Peritonealraumes mässig bis stark reduziert.

Splanchnomikrie oder atrophische Verkleinerung von Milz und Leber, von der SELYE (51) und ZONDECK (66) bei hypophysektomierten Ratten berichten, und auf die wegen der Möglichkeit einer Blockade der gesamten Hypophysensekretionen durch Reserpin geachtet wurde, liess sich weder makroskopisch noch mikroskopisch nachweisen.

Auch sonst konnten keine pathologischen Befunde an diesen Organen erhoben werden.

Auch die Nebennierenrinden zeigten keine Veränderungen auch nicht die von LAQUEUR (67) beschriebene starke Lipoidanhäufung in der zona fasciculata, die er bei gleichzeitig arretiertem Follikelwachstum nach Läsionen im Bereich des Tuber cinereum und des Infundibulums bei Katzen feststellen konnte.

Die Schilddrüsen waren morphologisch intakt.

Sklerosierungen wie sie JORES (4) für Schilddrüsen hypophysektomierter Ratten angibt, waren nicht zu beobachten.

Die Begutachtung der Vaginalschnitte bot Gelegenheit, die persönliche Treffsicherheit bei der Bestimmung der Zyklusphasen aus den Abstrichen zu überprüfen. Die Diagnose der jeweiligen Zyklusphase an Hand der Vaginalschleimhautbilder stimmte in allen Fällen mit der nach der Smearuntersuchung erfolgten Gruppierung überein.

Bei makroskopischer Betrachtung der uteri in situ fiel auf, dass die

Gebärmutterhörner der Reserpintiere sämtlich einen geringeren Durchmesser aufwiesen und insgesamt kleiner wirkten als die Uteri der normalen Vergleichstiere. Die Uterushörner der Vergleichstiere waren etwa doppeltstricknadeldick, die der Versuchstiere erreichten meist nur einfache Stricknadeldicke. Sie erschienen zarter, weniger fleischig und gegenüber den normalen Uteri etwas unterentwickelt. Unter dem Mikroskop bot das Endometrium das für den Diöstrus typische Bild. D.h.: bei rundem, engem Uteruslumen, enge Drüsen, mittelhohes Epithel, einige Leukozyten.

Eine bindegewebige Umwandlung der Muskularis war nicht vorhanden.

An den Ovarien liess sich makroskopisch nicht sicher entscheiden, ob die vorhandenen Follikel in ihrem Wachstum zurückgeblieben waren. Sie erschienen etwas kleiner als die der Vergleichstiere und boten ein grössenmässig einförmigeres Bild.

Mikroskopisch fanden sich alte, d.h. bindegewebig durchsetzte corpora lutea, sehr viele kleine und einige mittelgrosse, selten sprungreife Follikel, an denen im übrigen Zellveränderungen nicht auffielen. Der Zustand der Ovarien war demnach insgesamt so, wie CLAUBERG (54) ihn für den Diöstrus beschreibt.

Bindegewebsvermehrung oder starke Fetteinlagerung im Interstitium war nicht nachzuweisen; auch sonst fanden sich keine Zeichen degenerativer Prozesse.

Mikroskopisch erkennbare, morphologische Veränderungen an den untersuchten Organen der getöteten Versuchstiere sind also nicht aufgetreten.

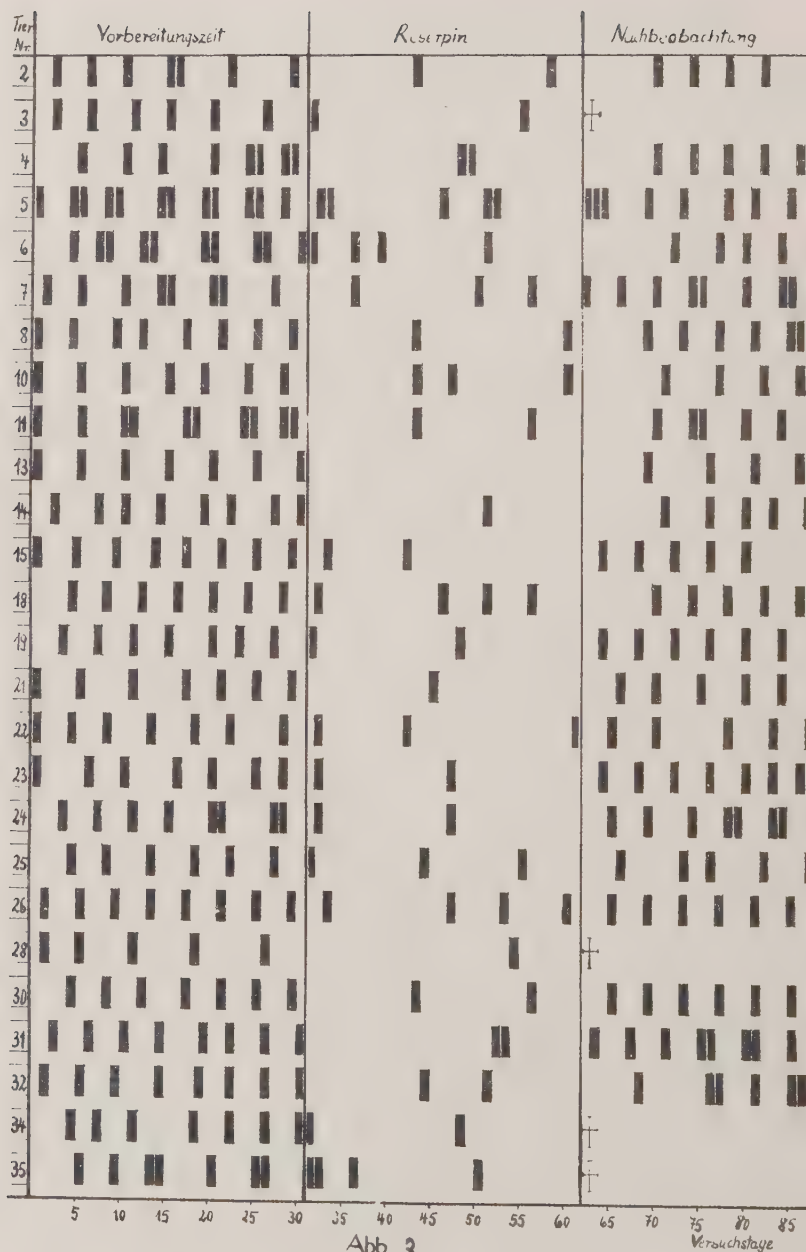
Zusammenfassung der Ergebnisse:

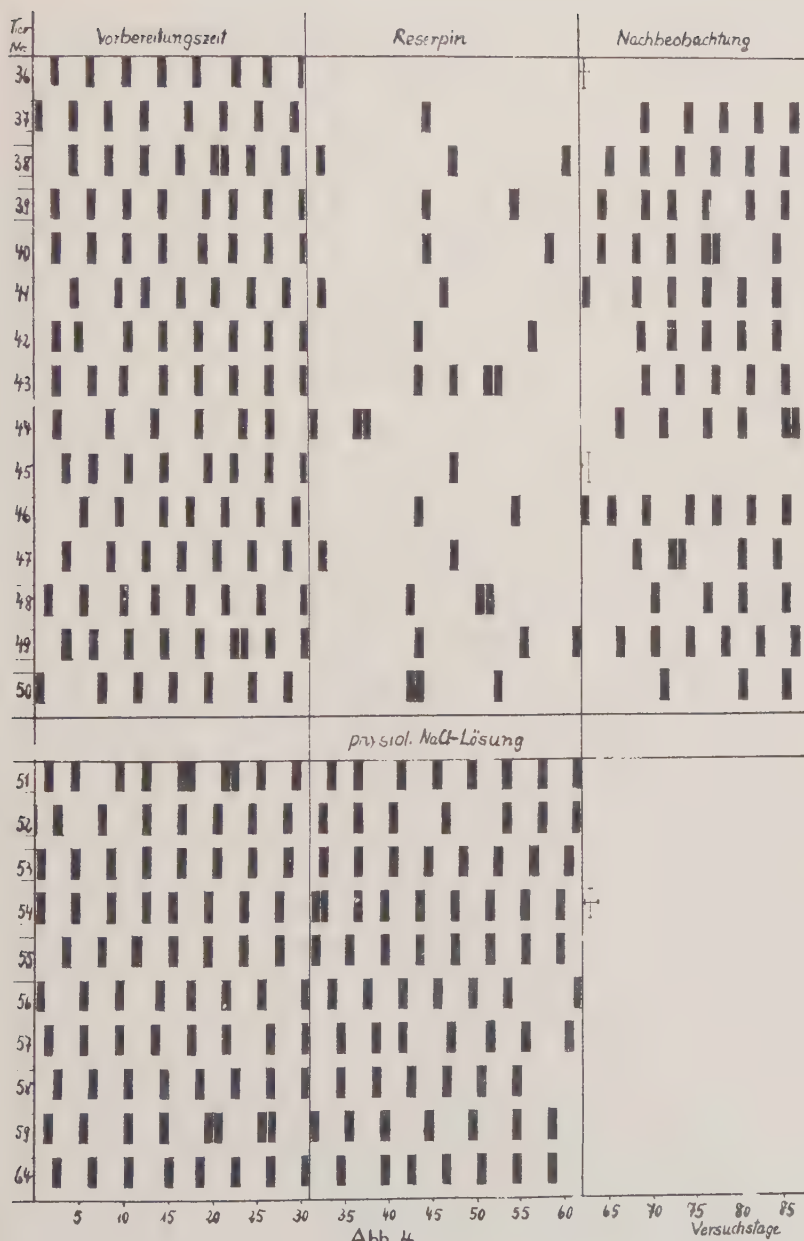
- 1) Überblickt man die gesamte Versuchszeit, dann ist im Zyklusverhalten der Reserpintiere eine deutlich blockierende Wirkung des verwendeten Medikamentes nachgewiesen. Den insgesamt 314 Östren in der Vorbereitungszeit stehen insgesamt 95 Östren während der Reserpininjektionen gegenüber. Dagegen hat die Injektion von physiologischer Kochsalzlösung keinen Einfluss auf den Zyklusablauf. Die Normalisierung der gestörten Zyklen erfolgt nach Absetzen des Reserpin sofort bzw. spätestens nach 10 Tagen. Die genannten Ergebnisse werden anschaulich demonstriert durch die Abbildungen 3, 4 und 5. Sie ermöglichen einen Überblick über den Verlauf der Einzelzyklen während der Vorbereitungszeit, der Reserpin- bzw. Kochsalzverabreichung und der Nachbeobachtung.
- 2) Abendliche Kontrollen gaben Aufschluss über das Allgemeinverhalten der Ratten und zeigten, dass durch Reserpin keine merkbare Dämpfung der motorischen Aktivität, wohl aber eine Minderung der Reaktionsstärke auf Aussenreize um 10 bis 15 % erreicht wurde.

3) Jeden dritten Tag vorgenommene Gewichtskontrollen ergaben, dass es unter Reserpin zu einem Gewichtsverlust von durchschnittlich $13,25 \text{ g} = 6,05 \%$ kommt, der nach Beendigung der Injektionsperiode nach kurzer Latenz wieder ausgeglichen wird. Bei den Tieren, die Kochsalzlösung erhalten hatten, beträgt die durchschnittliche Gewichtsabnahme $4,7 \text{ g} = 2,04 \%$. Die unbehandelten Kontrolltiere haben im gleichen Zeitraum $1,3 \text{ g} = 0,53 \%$ an Gewicht verloren.

4) Bei allen Tieren, die unter Reserpinwirkung standen, wurde Ptosis und struppiges Fell beobachtet, und bei 10 Ratten am Ende der Injektionsperiode Tremor bemerkt. Ptosis und Tremor verschwanden einige Zeit nach Absetzen der Medikamentation, und das Fell wurde wieder glatt und glänzend.

5) Pathologische Organveränderungen konnten bei den sechs getötenen Reserpintieren nicht festgestellt werden.





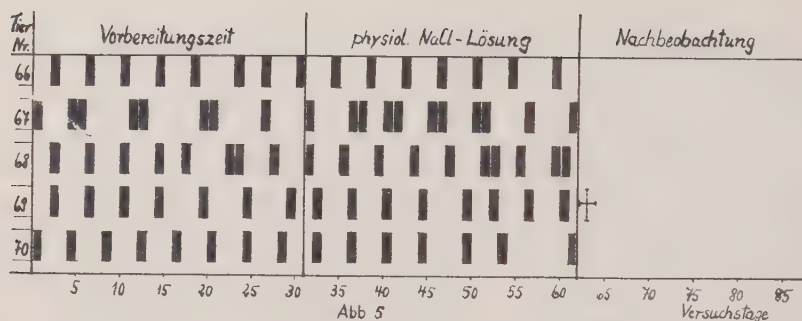


Abb 5

IV. Besprechung der Ergebnisse

Die am Vaginalabstrich festgestellte Blockierung des Zyklusablaufs geht zurück auf Eingriffe in die Ovarialfunktion.

GAEHTGENS (69) unterscheidet der Schwere nach drei Formen ovarieller Schädigung bei Ratten und beschreibt als geringsten Grad der Störung das Auftreten verkürzter Zyklen als Folge überstürzter Follikelreifung. Als Ausdruck stärkerer Schädigung nennt er das Auftreten von Daueröströten, die durch besonders schnelle Follikelreifung ohne nachfolgende Ovulation verursacht werden. Zeichen einer schweren Ovarialschädigung ist das vollkommene Sistieren des Zyklus. Als Ursachen kommen zwei Möglichkeiten in Betracht. Einmal kann es zum Ausbleiben der zyklischen Veränderungen kommen, wenn die Follikelhormonproduktion und damit die Hormonkonzentration im Blut so gering ist, dass eine Umwandlung des Vaginalepithels zu den für den Östrus typischen Schollen nicht mehr möglich ist.

Zum anderen kann das Aussetzen des Zyklus verursacht sein durch das vollkommene Fehlen des Follikelhormons im Blut als Folge einer Ovaratrophie.

Bei den vorliegenden Untersuchungen wurde eine Verkürzung der normalen Zyklusdauer bei keinem Tier beobachtet, und ein ausgesprochener Daueröstrus, bei dem der Vaginalabstrich länger als zwei Tage das Bild des Schollenstadiums bietet, ist ebenfalls nicht aufgetreten. Die Abbildungen 3 und 4 zeigen, das nur bei Ratte Nr. 5 ein Tag nach Absetzen des Reserpin einmalig ein Brunststadium auftritt, das drei Tage anhält.

Diese verlängerte Östrusphase ist zu deuten als Übergangserscheinung und erstes Zeichen beginnender Normalisierung. Zyklen, die zwei-tägige Östrusphasen aufweisen, treten bei einigen Tieren sowohl in der Vorbereitungszeit als auch während der Reserpinperiode und der Nachbeobachtung auf. Es ist demnach anzunehmen, dass diese gering verlängerten Brunststadien eine für den individuellen Zyklustyp charakteristische Erscheinung und nicht Ausdruck einer ovariellen Schädigung sind.

Diese Feststellung bedeutet, dass Reserpin ohne Übergänge eine eingreifende Störung in der Hormonproduktion der Ovarien verursacht, die sich in stark verlängerten zum Teil vollkommen unterdrückten Zyklen äussert.

Sie kommt somit dem dritten Grad der Ovarialschädigung in der Einteilung von GAEHTGENS nahe.

Das Auftreten normaler Zyklen nach Absetzen des Reserpin beweist, dass die Ovartätigkeit aber nur vorübergehend unterbrochen bzw. abgeschwächt ist.

Auch die histologische Untersuchung der Ovarien zeigt, dass keine irreparable Organschädigung im Sinne einer Ovaratrophie vorliegt. Die zahlreichen kleinen und mittelgrossen Follikel weisen vielmehr darauf hin, dass das Follikelwachstum nur behindert und damit die Ausschüttung von Follikelhormon vorübergehend eingeschränkt ist.

Das bedeutet, dass die gerade wirksame Follikelhormonkonzentration, die zur Umwandlung der Vaginalschleimhaut notwendig ist, der sogenannte Schwellenwert (ZINSER) (70), an der Vagina nicht erreicht wird.

Der für den Östrus charakteristische Um- und Abbau des Vaginal-epithels unterbleibt; die Zyklen sind unerschwellig. Da die Steuerung der Hormonproduktion in den Ovarien zentral durch die gonadotropen Hormone der Hypophyse erfolgt, kann die eingangs gestellte Frage nach der Wirkung des Reserpin auf die Sexualrhythmik jetzt folgendermassen beantwortet werden:

Reserpin verursacht bei Ratten bei intraperitonealer Injektion von täglich 0,02 mg Substanz pro 100 g Rattengewicht bei Verabreichung über 31 Tage durch zentrale Dämpfung eine Verminderung der Ausschüttung der gonadotropen Hormone des Hypophysenvorderlappens und damit eine zeitlich begrenzte Einschränkung des Follikelwachstums mit verminderter Follikelhormonproduktion und Auftreten von unerschwelligen Zyklen.

Eine Dämpfung der Sexualimpulse im diencephalo-hypophysären System (WESTMANN (22)) wie sie hier mit Reserpin bei Ratten erzielt wurde, ist in der Klinik wünschenswert bei den Erkrankungen, bei denen es durch vermehrte Produktion von FSH zu cystischer

Degeneration der Ovarien und durch deshalb bedingte überschüssende Follikelhormonproduktion zu cystisch-glandulärer Hyperplasie der Unterusschleimhaut kommt. Das ist besonders im Klimakterium der Fall. SIEGEL und ROTHE (71) stellten fest, dass Blutungen bei Endometriumhyperplasien in der Menopause nur zu einem kleinen Teil (15 Fälle von 54) einen Ovarialtumor als Ursache vermehrter Östrogenproduktion haben. In der Mehrzahl der Fälle kommt es zu Endometriumhyperplasie durch endogene Östrogenausschüttung, die durch einzelne spätreifende Follikel ausgelöst wird.

Die genannten Autoren vermuten, dass eine derartige Follikelreifung durch Einflüsse der Hypophyse zustande kommt. Mit Reserpin müsste es nach den Ergebnissen der Tierversuche möglich sein, besonders diese Fälle wirkungsvoll zu behandeln.

Auch ausserhalb des Klimakteriums dürfte Reserpin erfolgversprechend anwendbar sein, bei den Fällen von Endometriumhyperplasie, deren Ursache in einer Regulationsstörung im Hypothalamus-Hypophysensystem zu suchen ist. Eine Dauerschädigung, etwa eine Ovaratrophie, ist nach den Befunden der Rattenversuche bei zeitlich begrenzter Medikamentation vermutlich nicht zu fürchten.

Die zuerst von WESTMANN (22) versuchte Dämpfung des diencephalo-hypophysären Systems bei Patientinnen mit Metropathie haemorrhagica cystica mit Prominal hatte insofern Erfolg, als bei 14 von 18 Fällen die Blutungen zum Verschwinden gebracht werden konnten. Die Behandlung musste aber wegen der Nebenwirkungen des Medikaments, besonders wegen der starken Somnolenz, die das Prominal bei den Patientinnen hervorrief, abgebrochen werden.

Reserpin hat diese Nebenwirkung nicht, vielmehr ist die einsetzende Allgemeinberuhigung einschliesslich der Blutdrucksenkung besonders im Klimakterium wünschenswert.

Die zentrale Blockierung der Sexualrhythmik durch Reserpin ist ein weiterer deutlicher Hinweis darauf, dass das Rauwolfiaalkaloid durch direkten Angriff auf die Zentren des Zwischenhirns wirkt. Es ist nicht auszuschliessen, dass auch eine indirekte Beeinflussung der Zentren durch Eingriff in das Spannungsgefälle zwischen Cortex und Hypothalamus oder durch Blockade afferenter stimulierender Impulse erfolgt (ARNOLD (72)).

Die Vermutung von SCHNEIDER (73), dass Reserpin nur auf diesem indirekten Weg wirksam wird, scheint indessen nach den geschilderten Befunden nicht zuzutreffen. Neben der starken Störung im Rhythmus des Zyklusablaufs sprechen auch die übrigen Beobachtungen wie Gewichtsabnahme und Veränderungen im Haarkleid der Ratten für einen direkten Angriff an den Zentren.

Auch BUSTAMENTE, SPATZ und WEISSCHEDEL (74) sahen nach direkter Einwirkung auf das Sexualzentrum z. B. nach Elektrokoagulation

tion des Tuber cinereum bei infantilen Ratten unter anderem struppiges Fell und zum Teil Gewichtsabnahme, zum Teil Gewichtszunahme. Ähnliches berichtet SELYE (51) von hypophysektomierten Ratten, bei denen er Hautatrophie und Haarausfall bemerkte.

Die schon erwähnten Arbeiten von HOLZBAUER und VOGT (48) und KRONEBERG und SCHÜMAN (49), die von einer Verminderung des Adrenalin und des Noradrenalin im Gehirn nach Reserpingaben berichten, und die Tatsache, dass die Impulsübertragung vom Tuber cinereum zur Hypophyse über die Portalgefäße nach Einschaltung eines adrenerg-cholinergischen Mechanismus geschieht, machen es nach den beobachteten Zyklusstörungen wahrscheinlich, dass ausser einer direkten Blockade des Zentrums auch eine Blockierung der efferenten Impulse möglich ist.

C. ZUSAMMENFASSUNG

Durch tägliche intraperitoneale Injektion von 0,02 mg Reserpin pro 100 g Körpergewicht über einen Zeitraum von 31 Tagen wurde bei insgesamt 41 vorher zyklusstabilen weissen Ratten ein Aussetzen des Zyklus von 10 bis 31 Tagen bei 87,81 % der Versuchstiere hervorgerufen. Durch Kontrolle der Zyklen von Ratten, die physiologische Kochsalzlösung intraperitoneal injiziert erhalten hatten, konnte gesichert werden, dass die beobachteten Zyklusveränderungen durch das verwendete Medikament Reserpin verursacht waren.

Beobachtung des Zyklusverhaltens und histologische Untersuchung einiger Ovarien nach Absetzen der Reserpininjektionen ergaben, dass keine irreversiblen Schädigungen der Geschlechtsorgane verursacht worden sind.

Die beschriebenen Ergebnisse zeigen, dass durch Reserpin die Vorgänge der Sexualrhythmik beeinflusst werden können. Die Möglichkeit der klinischen Reserpinanwendung bei diencephal-hypophysär ausgelösten Formen von Metropathia haemorrhagica cystica wird als wahrscheinlich diskutiert. Die Veränderungen im Zyklusablauf werden gedeutet als Folge der Dämpfung des diencephalen Sexualzentrums, bzw. als Folge der Blockierung des adrenerg-cholinergischen Übertragungsmechanismus in der neurovaskulären Kette, durch die Hypothalamus und Hypophysenvorderlappen verbunden sind.

Datum:	Tier Nr.:														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
8.1.	b	c	c	b	a	b	c	a	b	a	a	a	a	c	a
9.1.	c	d	d	c	b	b	a	b	b	b	b	b	b	d	b
10.1.	c	a	a	c	c	c	b	b	c	c	b	b	c	a	b
11.1.	c	b	b	c	c	a	b	c	c	c	c	c	c	b	c
12.1.	a	c	b	c	b	b	c	a	a	d	d	c	d	c	c
13.1.	b	d	c	a	a	c	a	b	b	a	a	c	a	c	a
14.1.	c	a	a	b	c	c	b	c	b	b	b	c	b	a	b
15.1.	d	b	b	b	c	a	b	d	c	c	b	c	c	b	b
16.1.	a	c	b	b	a	a	c	a	c	c	c	d	c	c	c
17.1.	b	d	c	c	a	b	c	b	d	c	d	a	d	d	a
18.1.	b	a	d	a	b	b	a	b	d	a	a	a	a	a	b
19.1.	d	b	a	b	c	c	b	c	d	b	a	a	b	b	c
20.1.	a	b	b	c	c	a	b	a	a	c	b	a	b	b	c
21.1.	b	c	b	c	c	a	c	b	b	c	c	b	c	c	a
22.1.	b	c	c	a	a	b	a	b	c	c	c	c	d	a	b
23.1.	c	a	d	b	a	b	a	b	c	a	c	c	a	b	c
24.1.	c	a	a	c	b	c	b	c	c	b	c	c	b	b	c
25.1.	c	b	b	c	c	c	b	a	c	c	a	a	b	c	a
26.1.	c	c	b	c	c	c	c	b	c	c	a	b	c	a	b
27.1.	c	c	c	d	a	a	c	b	a	a	b	c	c	b	c
28.1.	c	c	a	a	a	a	a	c	a	b	b	c	a	b	c
29.1.	b	d	b	b	b	b	a	a	a	c	b	c	b	c	a
30.1.	b	a	b	c	c	b	b	b	b	c	c	c	c	a	b
31.1.	b	b	c	c	d	c	b	c	c	a	a	d	c	b	b
1.2.	c	b	c	a	a	d	b	d	c	b	a	c	c	c	c
2.2.	a	c	d	a	a	a	c	a	c	b	b	d	a	c	a
3.2.	b	c	a	b	b	a	c	b	d	c	b	a	b	a	b
4.2.	c	c	b	c	c	b	a	b	a	d	c	b	b	b	b
5.2.	c	d	b	a	a	b	b	c	b	a	a	c	c	b	c
6.2.	a	a	b	a	b	c	b	a	b	b	a	c	c	c	a
7.2.	b	b	c	b	c	a	b	b	c	b	b	d	a	a	b

Tabelle 1

Datum:	Tier Nr.:											
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
8.1.	a	b	b	c	c	a	a	a	b	b	d	c
9.1.	a	c	b	c	c	b	b	b	c	c	a	c
10.1.	b	c	c	d	c	b	c	b	d	c	b	c
11.1.	b	c	d	a	c	c	d	c	a	d	c	d
12.1.	c	c	a	b	c	c	a	c	b	a	d	a
13.1.	c	c	b	c	c	a	b	d	c	b	a	b
14.1.	c	c	c	d	d	c	c	a	d	b	b	b
15.1.	a	a	d	a	d	c	c	b	a	c	c	c
16.1.	b	b	a	b	b	c	a	c	b	a	d	a
17.1.	b	c	b	b	c	d	b	d	b	b	a	b
18.1.	c	c	c	c	c	d	c	a	c	b	b	b
19.1.	a	c	d	a	c	a	c	b	a	c	c	c
20.1.	a	d	a	b	c	b	d	b	b	d	d	a
21.1.	b	a	b	c	a	c	a	b	c	a	a	b
22.1.	c	b	c	c	b	c	b	c	c	b	b	c
23.1.	c	b	c	a	c	c	b	c	a	c	c	c
24.1.	c	b	a	b	c	c	c	a	b	c	d	a
25.1.	a	c	b	b	a	a	d	b	b	d	a	b
26.1.	b	c	c	c	b	b	a	c	c	a	b	c
27.1.	c	d	d	a	c	c	b	c	c	b	b	d
28.1.	a	c	a	b	c	c	b	a	a	b	c	a
29.1.	b	c	b	b	d	a	c	b	a	c	a	b
30.1.	b	c	c	c	a	b	a	c	b	a	b	c
31.1.	c	c	d	a	b	b	b	d	b	b	c	c
1.2.	c	c	a	b	c	c	b	a	b	b	c	a
2.2.	d	c	b	c	d	a	b	b	c	c	a	b
3.2.	a	d	c	d	a	b	c	c	c	d	b	c
4.2.	b	a	d	a	b	c	d	d	a	a	b	d
5.2.	b	b	a	b	c	d	a	a	a	b	c	a
6.2.	c	b	b	b	c	a	b	b	b	c	a	b
7.2.	a	c	c	c	a	b	b	c	b	d	b	b

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Datum:	Tier. Nr.:											
	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39
8.1.	b	c	b	c	a	c	b	c	c	a	b	b
9.1.	a	a	c	c	a	c	c	c	d	b	c	c
10.1.	b	b	c	a	b	c	c	c	a	c	c	a
11.1.	c	b	d	b	b	c	a	c	b	d	d	b
12.1.	c	c	a	c	c	c	b	d	c	a	a	c
13.1.	a	c	b	c	a	d	c	a	c	b	b	c
14.1.	b	c	c	a	b	a	d	b	a	c	c	a
15.1.	b	c	c	b	b	b	a	c	b	c	c	b
16.1.	c	d	a	c	d	c	b	d	c	a	a	c
17.1.	d	d	b	d	a	d	c	a	c	b	b	d
18.1.	d	a	c	a	b	a	c	b	a	b	c	a
19.1.	a	b	c	b	b	b	a	b	b	c	d	b
20.1.	b	c	a	c	c	c	b	c	c	a	a	c
21.1.	c	c	b	c	c	c	b	a	c	b	b	a
22.1.	c	c	b	a	a	a	b	a	a	c	b	b
23.1.	c	c	c	b	b	b	c	b	b	c	c	b
24.1.	d	c	d	c	b	c	c	c	c	c	a	c
25.1.	d	c	a	d	c	d	d	c	d	a	b	c
26.1.	a	c	b	a	a	d	a	c	a	b	c	a
27.1.	b	a	c	b	b	a	b	d	b	c	d	b
28.1.	b	b	c	c	c	b	b	a	c	d	a	c
29.1.	c	b	a	d	c	c	c	b	d	a	a	d
30.1.	c	c	b	a	a	a	a	c	a	b	b	a
31.1.	c	c	c	b	b	b	b	c	b	c	c	b
1.2.	d	d	d	c	c	c	c	d	c	d	a	c
2.2.	c	d	a	d	d	d	d	a	d	a	b	d
3.2.	a	c	b	a	a	a	a	a	a	b	b	a
4.2.	b	c	c	b	b	b	b	b	b	b	c	c
5.2.	b	c	c	b	c	c	c	b	c	c	a	c
6.2.	c	c	a	c	d	d	c	b	d	a	b	d
7.2.	c	c	b	a	a	a	a	c	a	b	b	a

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Datum:	Tier Nr.:										
	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
8.1.	b	c	c	c	c	c	b	b	c	b	a
9.1.	c	c	c	c	c	c	b	c	a	c	b
10.1.	a	c	a	a	a	d	c	c	b	c	b
11.1.	b	d	b	b	b	a	c	a	c	d	c
12.1.	c	a	c	b	b	b	d	b	c	b	c
13.1.	d	b	a	c	c	c	a	c	a	c	c
14.1.	a	c	b	a	c	a	b	c	b	a	d
15.1.	b	c	c	b	d	b	c	d	b	b	a
16.1.	c	a	c	b	a	b	d	a	c	c	b
17.1.	d	b	c	c	b	c	a	b	a	c	c
18.1.	a	c	a	a	b	a	b	b	b	a	c
19.1.	b	c	b	b	c	b	c	c	c	b	a
20.1.	c	a	c	b	d	b	c	a	d	c	b
21.1.	c	b	d	c	a	c	a	b	a	d	b
22.1.	a	b	a	a	b	a	b	b	b	a	c
23.1.	b	d	b	b	c	b	b	c	b	b	a
24.1.	c	a	c	b	c	c	c	a	c	c	b
25.1.	d	b	d	c	d	c	a	b	a	d	b
26.1.	a	c	a	a	a	a	b	b	b	a	c
27.1.	b	d	b	b	b	b	c	c	c	b	a
28.1.	c	a	c	b	b	c	c	a	d	c	b
29.1.	c	b	d	c	c	c	a	b	a	c	b
30.1.	a	c	a	a	c	a	b	c	b	a	c
31.1.	b	d	b	b	a	b	c	c	b	a	c
1.2.	c	a	c	b	b	b	c	a	c	b	a
2.2.	d	b	d	c	c	c	a	b	a	c	b
3.2.	a	c	a	a	a	a	b	b	b	a	b
4.2.	b	d	b	b	b	b	b	c	b	b	c
5.2.	c	a	c	b	c	c	c	a	c	c	a
6.2.	d	b	d	c	c	c	a	b	a	d	b
7.2.	a	b	a	a	d	a	b	b	b	a	b

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Datum:	Tier Nr.:										
	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61
8.1.	a	c	a	a	c	a	d	c	c	d	c
9.1.	b	d	b	b	c	b	a	d	a	c	c
10.1.	c	a	c	c	d	c	b	a	b	c	a
11.1.	d	b	d	d	a	c	c	b	c	c	a
12.1.	a	c	a	a	b	d	d	b	d	c	b
13.1.	b	c	b	b	c	a	a	c	a	c	b
14.1.	c	c	c	c	d	b	b	a	b	c	b
15.1.	c	a	d	d	a	c	c	b	c	d	b
16.1.	a	b	a	a	b	c	d	c	c	d	a
17.1.	b	c	b	b	c	a	a	d	d	d	b
18.1.	c	c	c	c	d	b	b	a	a	d	c
19.1.	c	d	d	c	a	c	b	b	b	a	c
20.1.	a	a	a	a	b	c	c	c	c	b	a
21.1.	b	b	b	b	c	a	a	d	c	c	b
22.1.	c	c	b	c	c	b	b	a	a	c	c
23.1.	c	c	c	a	a	c	c	b	b	c	a
24.1.	a	a	a	b	b	d	d	b	b	a	a
25.1.	a	b	b	c	c	a	a	c	c	b	a
26.1.	b	c	b	d	d	b	b	a	c	c	a
27.1.	c	c	c	a	a	c	c	b	a	a	a
28.1.	c	a	a	b	b	c	c	c	a	a	b
29.1.	a	b	b	b	c	a	d	d	b	b	c
30.1.	a	c	b	c	d	b	a	a	b	c	d
31.1.	b	c	c	a	a	c	b	b	c	a	a
1.2.	c	a	a	b	b	c	b	c	d	a	a
2.2.	a	b	b	c	c	a	c	d	a	b	b
3.2.	b	c	c	d	d	b	a	a	a	c	c
4.2.	c	d	d	a	a	b	b	b	b	c	c
5.2.	d	a	a	b	b	c	c	c	c	a	a
6.2.	a	b	b	c	c	a	c	d	c	a	a
7.2.	b	c	b	c	d	b	a	a	d	b	b

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Datum:	Tier Nr.:									
	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71
8.1.	d	c	d	d	c	a	b	b	a	a
9.1.	a	c	d	a	c	b	c	c	b	a
10.1.	b	c	a	b	a	c	a	a	c	b
11.1.	b	c	b	b	b	c	b	b	c	b
12.1.	c	a	c	b	c	a	c	b	a	c
13.1.	c	b	d	b	c	a	d	c	b	c
14.1.	c	b	a	b	a	b	a	a	b	c
15.1.	d	b	b	b	b	b	b	b	c	c
16.1.	a	c	b	b	c	c	b	b	a	c
17.1.	b	c	c	b	d	c	c	c	b	d
18.1.	c	c	a	c	a	c	a	a	c	a
19.1.	c	c	b	c	b	a	b	b	c	b
20.1.	a	c	c	b	c	a	c	c	a	c
21.1.	a	c	d	c	d	b	c	c	b	c
22.1.	c	c	a	c	a	c	a	a	b	c
23.1.	c	c	b	a	b	b	b	b	c	c
24.1.	c	c	c	b	c	b	c	c	a	c
25.1.	c	c	d	c	c	c	a	c	b	c
26.1.	d	c	a	c	a	c	a	c	c	c
27.1.	d	b	b	a	b	a	b	a	d	c
28.1.	d	c	b	b	b	a	c	b	a	c
29.1.	b	c	c	c	c	b	c	c	b	c
30.1.	c	c	a	c	d	c	a	c	c	a
31.1.	a	c	b	a	a	c	a	c	d	b
1.2.	b	c	c	a	b	c	b	a	a	b
2.2.	c	c	d	b	c	d	c	b	b	c
3.2.	a	b	a	c	a	a	d	b	c	a
4.2.	b	b	b	d	b	b	a	c	d	b
5.2.	c		c	a	c	b	b	a	a	c
6.2.	c		d	b	c	b	b	b	b	c
7.2.	a		a	b	a	c	c	b	b	c

Tabelle 1 (Fortsetzung)

	Tier Nr.:											
Datum:	2	3	4	5	6	7	8	10	11	13	14	15
8.2.	b	a	c	d	a	b	b	c	b	b	b	b
9.2.	b	b	c	a	b	b	c	c	b	c	b	c
10.2.	b	b	c	a	b	b	c	c	b	c	b	a
11.2.	b	b	c	b	c	b	c	c	b	c	b	b
12.2.	b	c	c	c	d	d	c	c	b	c	b	b
13.2.	b	c	c	c	a	a	c	c	c	c	b	c
14.2.	b	c	c	c	b	b	c	c	c	c	b	c
15.2.	b	c	c	c	b	b	c	c	c	c	c	c
16.2.	b	c	c	c	c	b	c	c	c	c	c	c
17.2.	b	c	c	c	a	b	c	c	c	c	c	c
18.2.	c	c	c	c	b	b	c	c	c	c	c	c
19.2.	c	c	c	c	c	b	c	c	c	c	c	a
20.2.	a	c	c	c	c	b	a	a	a	c	c	b
21.2.	b	c	c	c	c	c	b	b	b	c	c	b
22.2.	b	c	c	c	c	c	b	c	b	c	c	c
23.2.	b	c	c	a	c	c	c	c	c	c	c	c
24.2.	b	c	c	b	c	c	c	a	c	c	c	c
25.2.	b	c	a	b	c	c	c	b	c	c	c	c
26.2.	b	c	a	c	c	c	c	c	c	c	c	c
27.2.	b	c	b	c	c	a	c	c	c	c	d	c
28.2.	b	c	c	a	a	b	c	c	c	c	a	c
1.3.	b	c	c	a	b	b	c	c	c	c	b	c
2.3.	b	c	c	b	c	c	c	c	c	c	b	c
3.3.	b	d	c	b	c	c	c	c	c	c	b	c
4.3.	b	a	c	b	c	c	c	c	c	c	b	c
5.3.	b	b	c	c	c	a	c	c	a	c	b	c
6.3.	c	b	c	c	c	b	c	c	b	c	b	c
7.3.	a	b	c	c	c	c	c	c	c	c	b	c
8.3.	b	c	c	c	c	c	c	a	c	c	b	c
9.3.	c	c	c	c	c	c	a	a	c	c	c	c
10.3.	c	c	c	c	c	c	b	b	c	c	c	c

Tabelle 4

Datum:	Tier Nr.:										
	18	19	21	22	23	24	25	26	28	30	31
8.2.	d	a	b	c	c	c	a	c	c	c	b
9.2.	a	b	b	a	a	a	b	c	c	c	b
10.2.	b	b	c	b	b	b	b	a	c	c	c
11.2.	b	b	c	b	c	c	b	b	c	c	b
12.2.	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	b
13.2.	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c
14.2.	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c
15.2.	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c
16.2.	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c
17.2.	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c
18.2.	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c
19.2.	c	c	c	c	c	c	c	a	c	c	c
20.2.	c	c	c	c	c	c	d	b	c	a	c
21.2.	c	c	d	c	c	c	a	b	c	b	c
22.2.	c	c	a	c	c	c	b	c	c	b	c
23.2.	a	c	b	c	c	c	b	c	c	c	c
24.2.	b	c	b	c	a	c	b	c	c	c	c
25.2.	b	a	c	b	b	b	c	b	c	c	c
26.2.	b	b	c	b	c	b	c	b	c	c	c
27.2.	c	c	c	b	c	c	c	c	c	c	c
28.2.	a	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c
1.3.	b	c	c	c	c	c	b	c	c	c	a
2.3.	c	c	c	c	c	c	b	a	c	c	a
3.3.	c	c	c	c	c	c	c	b	a	c	b
4.3.	c	c	c	c	c	c	a	c	b	c	c
5.3.	a	c	c	c	c	c	b	c	b	a	c
6.3.	b	c	c	c	c	c	b	c	b	b	c
7.3.	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c
8.3.	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c
9.3.	c	c	c	c	c	c	c	a	c	c	c
10.3.	c	c	c	a	c	c	c	b	c	a	c

Tabelle 4 (Fortsetzung)

Datum:	Tier Nr.:										
	32	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43
8.2.	b	a	a	b	b	b	b	b	c	b	b
9.2.	b	b	a	b	b	a	b	b	a	c	b
10.2.	b	b	b	c	b	b	c	c	b	c	b
11.2.	c	b	c	c	c	c	c	c	c	c	b
12.2.	c	b	c	c	c	c	c	c	c	c	b
13.2.	c	b	a	c	c	c	c	c	c	c	b
14.2.	c	b	b	c	c	c	c	c	c	c	b
15.2.	c	c	b	c	c	c	c	c	c	c	b
16.2.	c	c	b	c	c	c	c	c	c	c	b
17.2.	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	b
18.2.	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c
19.2.	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c
20.2.	c	c	c	c	c	c	a	c	c	a	a
21.2.	a	c	c	c	a	c	b	a	c	b	b
22.2.	b	c	c	c	b	c	b	b	c	b	b
23.2.	b	c	c	c	b	c	c	b	a	c	c
24.2.	b	c	c	c	c	a	c	c	b	c	a
25.2.	b	a	c	c	c	b	c	c	c	c	b
26.2.	c	b	c	c	c	b	c	c	c	c	b
27.2.	c	b	a	c	c	c	c	c	c	c	c
28.2.	a	c	b	c	c	c	c	c	c	c	a
1.3.	b	c	c	c	c	c	c	c	c	c	a
2.3.	b	c	c	c	c	c	a	c	c	c	b
3.3.	c	c	c	c	c	c	b	c	c	c	c
4.3.	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c
5.3.	c	c	c	c	c	c	c	c	c	a	c
6.3.	c	c	c	c	c	c	c	c	c	b	c
7.3.	c	c	c	c	c	c	c	a	c	c	c
8.3.	c	c	c	c	c	c	c	b	c	c	c
9.3.	c	c	c	c	c	a	c	c	c	c	c
10.3.	c	c	c	c	c	b	c	c	c	c	c

Tabelle 4 (Fortsetzung)

Datum:	Tier Nr.:										
	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54
8.2.	a	b	b	b	b	b	c	c	d	c	a
9.2.	b	c	c	a	b	c	c	c	a	a	a
10.2.	b	c	c	b	b	c	c	a	b	b	b
11.2.	b	c	c	b	b	c	c	b	b	b	c
12.2.	c	c	c	c	b	c	c	b	c	c	d
13.2.	a	c	c	c	b	c	c	c	c	a	a
14.2.	a	c	c	c	b	c	c	a	b	b	b
15.2.	b	c	c	c	b	c	c	b	b	b	c
16.2.	b	c	c	c	b	c	c	c	c	c	a
17.2.	b	c	c	c	c	c	c	d	a	a	b
18.2.	b	c	c	c	c	c	c	a	b	b	c
19.2.	b	c	d	c	a	c	a	b	c	c	c
20.2.	b	c	a	c	b	a	b	c	c	c	a
21.2.	b	c	b	c	b	b	b	c	c	a	b
22.2.	b	c	b	c	c	b	b	a	c	b	b
23.2.	b	c	b	d	c	b	b	b	a	c	c
24.2.	b	a	c	a	c	c	c	c	b	d	a
25.2.	b	b	c	b	c	c	c	c	c	a	b
26.2.	b	b	c	b	c	c	c	a	c	b	b
27.2.	b	b	c	b	a	c	c	b	c	c	c
28.2.	b	b	c	b	a	c	c	b	c	c	a
1.3.	b	b	c	c	b	c	c	c	c	a	b
2.3.	b	b	c	c	b	c	c	a	a	b	c
3.3.	c	b	a	c	c	c	c	b	b	b	c
4.3.	c	c	b	c	c	a	c	b	b	c	a
5.3.	c	c	b	c	c	b	c	c	c	a	b
6.3.	c	c	c	c	c	b	a	a	a	b	b
7.3.	c	c	c	c	c	c	b	b	b	b	c
8.3.	c	c	c	c	c	c	b	c	c	c	a
9.3.	c	c	c	c	c	d	b	d	c	a	b
10.3.	c	c	c	c	c	a	b	a	a	b	c

Tabelle 4 (Fortsetzung)

Datum:	Tier Nr.:										
	55	56	57	58	59	64	66	67	68	69	70
8.2.	a	b	b	b	a	b	b	a	a	c	c
9.2.	b	b	c	c	b	b	b	b	b	a	a
10.2.	b	a	c	d	c	c	c	b	b	b	b
11.2.	c	b	a	a	c	a	a	c	c	c	b
12.2.	a	c	b	b	a	b	b	c	a	c	c
13.2.	b	d	c	b	b	c	b	a	b	a	a
14.2.	c	a	c	c	c	d	c	a	c	b	b
15.2.	d	b	a	a	d	a	a	b	d	b	b
16.2.	a	c	b	b	a	b	b	c	a	c	c
17.2.	b	d	c	b	b	b	b	a	b	a	a
18.2.	b	a	a	c	c	c	c	a	b	b	b
19.2.	c	b	b	a	c	a	a	b	c	c	c
20.2.	a	b	b	b	c	b	b	b	a	d	c
21.2.	b	c	c	c	a	b	b	c	b	c	a
22.2.	b	a	c	d	b	c	c	a	c	b	b
23.2.	c	b	c	a	b	a	a	a	c	c	b
24.2.	a	b	a	b	c	b	b	b	a	c	b
25.2.	b	c	b	c	a	b	c	c	b	a	c
26.2.	b	a	b	c	b	c	c	c	b	b	a
27.2.	c	b	c	a	c	a	a	a	c	b	b
28.2.	a	b	a	b	c	b	b	a	a	c	c
1.3.	b	b	a	b	c	b	b	b	a	a	c
2.3.	c	a	b	b	a	c	c	b	b	b	a
3.3.	c	b	c	a	b	a	a	b	c	b	b
4.3.	a	b	a	b	b	b	b	c	a	c	b
5.3.	b	c	b	b	c	c	c	a	b	a	c
6.3.	b	c	c	c	c	c	c	b	c	b	c
7.3.	c	c	c	c	a	a	c	b	c	c	c
8.3.	a	c	a	c	b	b	a	c	a	c	c
9.3.	b	c	b	c	b	c	b	d	a	a	c
10.3.	b	a	b	d	c	d	c	a	b	b	a

Tabelle 4 (Fortsetzung)

Datum:	Tier Nr.:											
	2	4	5	6	7	8	10	11	13	14	15	18
11.3.	c	c	a	c	a	b	c	c	c	c	c	c
12.3.	c	c	a	c	b	c	c	c	c	c	c	c
13.3.	c	c	a	c	b	c	c	c	c	c	a	c
14.3.	c	c	b	c	c	c	c	c	c	c	b	c
15.3.	c	c	b	c	a	c	c	c	c	c	c	c
16.3.	c	c	c	c	b	c	c	c	c	c	c	c
17.3.	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	a	c
18.3.	c	c	a	c	d	a	c	c	a	c	b	c
19.3.	a	a	b	c	a	b	c	a	b	c	b	a
20.3.	b	b	c	c	b	b	a	b	b	a	c	b
21.3.	c	c	c	a	b	c	b	c	c	b	a	c
22.3.	c	c	a	b	c	a	c	c	c	b	b	c
23.3.	a	a	b	b	a	b	c	a	c	b	b	c
24.3.	b	b	b	c	a	b	c	a	c	c	c	b
25.3.	b	c	c	a	b	c	c	b	a	a	a	b
26.3.	c	c	a	b	b	a	a	b	b	b	b	c
27.3.	a	a	b	c	b	b	b	b	b	b	b	a
28.3.	b	b	c	c	c	b	c	c	c	c	c	b
29.3.	c	b	c	a	a	c	c	a	c	a	a	c
30.3.	c	c	a	b	b	a	c	b	a	b	b	c
31.3.	a	a	b	b	c	b	a	b	b	b	b	a
1.4.	b	b	b	c	c	c	b	c	b	c	c	b
2.4.	c	b	c	a	a	c	c	a	c	a	c	b
3.4.	c	c	a	b	a	a	d	b	c	b	c	c
4.4.	d	a	b	c	b	a	a	b	a	b	c	a
5.4.	c	b	c	c	b	b	b	c	b	a	c	b
6.4.	a	b	c	a	c	c	c	a	b	a	c	b

Tabelle 10

Datum:	Tier Nr.:											
	19	21	22	23	24	25	26	30	31	32	37	38
11.3.	c	c	b	c	c	c	c	b	c	c	c	b
12.3.	c	c	c	b	c	c	c	c	a	c	c	c
13.3.	a	c	c	a	c	c	c	c	b	c	c	c
14.3.	b	c	a	b	a	c	a	a	b	c	c	a
15.3.	c	a	b	c	b	a	b	c	c	c	c	b
16.3.	c	b	c	c	c	b	c	c	a	c	c	b
17.3.	a	c	c	a	a	c	c	c	b	a	c	c
18.3.	b	c	a	b	b	c	a	a	c	b	a	a
19.3.	b	a	b	c	b	c	b	b	c	b	b	b
20.3.	d	b	b	c	c	c	c	b	a	c	b	c
21.3.	a	b	c	a	c	c	c	c	b	c	c	c
22.3.	b	c	c	b	c	a	a	a	c	c	c	a
23.3.	b	c	c	b	a	b	b	b	c	c	a	b
24.3.	c	a	c	c	b	c	b	c	a	d	b	b
25.3.	a	b	c	a	b	a	c	c	a	a	b	c
26.3.	b	c	a	b	c	a	a	a	b	a	c	a
27.3.	b	c	a	b	a	b	b	b	b	b	a	b
28.3.	c	c	b	c	a	b	c	b	c	c	b	c
29.3.	a	a	b	a	b	c	c	c	a	c	c	c
30.3.	b	b	b	b	b	c	a	a	a	a	c	a
31.3.	b	c	c	c	c	a	b	b	b	b	a	b
1.4.	c	d	a	a	a	b	b	b	c	c	b	b
2.4.	a	a	b	b	a	c	c	c	c	c	c	c
3.4.	b	b	c	b	b	c	a	a	a	a	d	a
4.4.	c	c	c	c	c	c	b	b	a	a	a	b
5.4.	d	d	a	a	c	a	c	c	b	b	b	c
6.4.	a	a	b	a	c	b	c	c	c	c	b	a

Tabelle 10 (Fortsetzung)

Datum:	Tier Nr.:										
	39	40	41	42	43	44	46	47	48	49	50
11.3.	c	c	a	c	c	c	c	c	c	b	b
12.3.	c	c	b	c	c	c	c	c	c	c	c
13.3.	a	a	c	c	b	c	c	c	c	c	c
14.3.	b	b	c	c	c	c	c	c	c	d	c
15.3.	c	c	c	c	c	a	b	c	c	a	c
16.3.	a	d	c	c	c	b	c	c	c	b	c
17.3.	a	a	a	a	c	b	c	a	c	b	c
18.3.	b	b	b	b	a	b	a	b	c	c	c
19.3.	b	c	c	c	b	c	b	b	a	a	c
20.3.	c	c	c	c	b	a	c	c	b	b	a
21.3.	a	a	a	a	c	b	c	a	c	b	b
22.3.	b	b	b	b	a	b	a	a	d	c	b
23.3.	c	c	c	b	b	c	b	b	b	a	c
24.3.	c	c	c	b	b	c	c	b	c	b	c
25.3.	a	a	a	a	d	a	c	b	a	c	c
26.3.	b	a	b	b	a	b	a	b	b	c	c
27.3.	b	b	c	c	b	b	b	c	c	a	c
28.3.	c	b	c	c	c	c	c	c	c	b	c
29.3.	c	c	a	a	c	a	c	a	c	c	a
30.3.	a	c	b	b	a	b	a	b	c	c	b
31.3.	b	c	c	c	b	b	b	b	c	a	b
1.4.	c	c	c	c	b	b	b	c	c	b	c
2.4.	a	a	a	a	c	c	c	a	c	c	c
3.4.	b	b	b	b	a	a	a	b	a	c	a
4.4.	b	c	c	b	b	b	b	c	b	a	b
5.4.	c	c	d	c	c	b	c	c	c	b	c
6.4.	a	a	a	a	a	b	c	a	a	c	c

Tabelle 10 (Fortsetzung)

Für die Erlaubnis in den Laboratorien der Klinik arbeiten zu dürfen, danke ich dem Direktor der I. Universitätsfrauenklinik Herrn Professor Dr. med. W. BICKENBACH.

Für die Überlassung der vorliegenden Arbeit und für wohlwollende Förderung möchte ich mich vielmals bei Herrn Professor Dr. med. G. K. DÖRING bedanken.

Zu Dank verpflichtet bin ich auch der Firma C. F. Boehringer & Söhne, Mannheim, die freundlicherweise die benötigten Versuchsmengen Reserpin zur Verfügung gestellt hat.

LITERATURANGABEN

- 1) Hess, W.R.: Das Zwischenhirn.
Verlag B. Schwabe, Basel 1954
- 2) Bickenbach, W. und Döring, G.K.:
Die neurohumorale Regulation der weiblichen Genitalfunktion.
Dtsch. med. Wschr. 15, 504, 1951
- 3) Camus, I. und Roussy, R.:
Endocrinology (Am.) 4, 507, 1920
- 4) zitiert nach Jores, A.:Klinische Endokrinologie.
Verlag Springer, Berlin 1949
- 5) Stier:
Kopftrauma und Hirnstamm.
Arch. f. Psychiatrie 106, 389, 1937
- 6) Smith, P.E.:
The disabilities caused by hypophysectomy syndrom in the rat.
J. am. med. Assoc. 88, 158, 1927
- 7) Hetherington, A.W. und Ranson, S.W.:
Hpothalamic-Lesions and Adiposity in the Rat.
Anat. Record 78, 149, 1940
- 8) Herold, L. und Effkeman, G.:
Die Abhängigkeit der Follikelhormonwirkung auf die Brustdrüse von der nervösen Verbindung zum Zwischenhirn.
Klin. Wschr. 19, 455, 1939
- 9) Bustamente, M., Spatz, H. und Weisschedel, E.:
Die Bedeutung des Tuber cinereum im Zwischenhirn für das Zustandekommen der Geschlechtsreifung.
Dtsch. med. Wschr. 12, 289, 1942
- 10) Hess, M. und Hess, G.:
Die Bedeutung des dritten Ventrikelgebietes für den Scheidenzyklus der Ratte.
Arch. Gynäk. 179, 300, 1951
- 11) Kennedy, G.C.:
The coordination of hypothalamic vegetative controls.
Ciba Foundation, Colloquia on Endocrinology, Vol. IV, New York 1952
- 12) Hohlweg, W. und Junkmann, K.:
Die hormonal-nervöse Regulierung der Funktionen des Hypophysenvorderlappens.
Klin. Wschr. 8, 321, 1932

- 13) Weisschedel, E. und Spatz, H.:
Über die gonadotrope Wirksamkeit des
Tuber cinereum bei Ratten.
Dtsch. med. Wschr. 50, 1221, 1942
- 14) Hill, R. T.:
Variation in the activity of the rabbit.
hypophysis.
J. Physiol. (Brit.) 83, 129, 1934
- 15) Harris, G. W.:
The Physiology of the Hypothalamus and
Pituitary Gland in relationship to Gy-
naecology.
J. Physiol. (Brit.) 88, 361, 1936
- 16) Westmann, A. und Jakobsohn, D.:
Experimentelle Untersuchungen über die
Bedeutung des Hypophysen-Zwischenhirn-
systems für die Produktion gonadotroper
Hormone des Hypophysenvorderlappens.
Acta obstetr. scand. 17, 235, 1937
- 17) Harris, G. W.:
The physiology of the Hypothalamus and
Pituitary Gland in relationship to Gynae-
cology.
Arch. f. Gynäkol. Bd. 183, 1953
- 18) Novakowski, H.:
Zur Auslösung der Ovulation durch elek-
trische Reizung des Thalamus beim Kanin-
chen und ihre Beeinflussung nach Rücken-
marksdurchtrennung.
Acta Neurovegetativa 1, 13, 1950
- 19) Kurotsu, T., Kurachi, K. und Bau:
Experimentell studies on ovulation by the
electric stimulation of the hypothalamus
of rabbits.
Med. J. Osaka Uni. 2, 1, 1950
3, 1, 1952
3, 151, 1952
- 20) Gitsch, E.:
Experimentelle Beeinflussung des Zyklus
an der Ratte.
Wiener klin. Wschr. 62, 235, 1950
- 21) Göz, E. M.:
Inaug.-Dissert., Tübingen 1951
- 22) Westmann, A.:
Die übergeordnete Regulation des Zyklus.
Arch. f. Gynäkol. Bd. 183, 1953
- 23) Elert, R.:
Über den Mechanismus der thermogeneti-
schen Wirkung des Progesterons.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 11, 325, 1951

- 24) Bickenbach, W. und Döring, G.K.:
Die neurohumorale Regulation der weiblichen Genitalfunktion.
Dtsch. med. Wschr. 504, 1951
- 25) Bickenbach, W., Döring, G.K. und Uhlenhoff, M.:
Über den Einfluss der Rückenmarksdurchtrennung auf den Scheidenzyklus der weissen Ratte.
Arch. Gynäk. 181, 524, 1952
- 26) Markee, J.F., Sawyer, C.H. und Hollinshead, W.H.:
Activation of the Anterior Hypophysis by electrical stimulation in the rabbit.
Endocrinology 38, 345, 1946
- 27) Sawyer, C.H., Everett, J.W. und Markee, J.F.:
A neural factor in the mechanism by which estrogen induces the release of luteinizing hormone in rat.
Endocrinology 44, 218, 1949
- 28) Everett, J.W.:
Presumptive hypothalamic control of spontaneous ovulation.
Ciba Foundation, Colloquia on Endocrinology, Vol. IV, New York 1952
- 29) Harris, G.W.:
Hypothalamic control of the anterior pituitary gland.
Ciba Foundation, Colloquia on Endocrinology, Vol. IV, New York 1952
- 30) Spatz, H.:
Neues über die Verknüpfung von Hypophyse und Thalamus.
Acta neurovegetativa Bd. 3, 1, 1951
- 31) Nowakowski, H.:
Gomori positiv and negativ nerve fibers in the neurophthalamus and their physiological significance.
Ciba Foundation, Colloquia on Endocrinology, Vol. IV, New York 1952
- 32) Artner, J.:
Die rhythmischen Schwankungen im vegetativen System im Verlaufe des Zyklus.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 14, 677, 1954
- 33) Schneider, W.:
Die Erforschung der Rauwolfiaalkaloide von ihren Anfängen bis zur Gegenwart.
Arzneimittelforschung 11, 666, 1955
- 34) Rieppel:
Leonhard Rauwolf.
Dtsch. med. Wschr. 80, 653, 1955

- 35) Siddiqui, S. und Siddiqui, R.:
 zitiert nach Kroneberg, G.
 Therap. des Monats 4, 122, 1958
 Die pharmakologischen Grundlagen der
 Rauwolfia Therapie.
 J. Indian. chem. Soc. 8, 421, 1931
- 36) Müller, J.M., Schlittler, E. und Bein, J.H.:
 Experientia 8, 338, 1952
- 37) Haak, E., Popelak, A., Spingler, H. und Kaiser, F.:
 Reserpinin, eine neues Alkaloid aus Rau-
 wolfia serpentina Benthams.
 Naturwissenschaften 41, 214, 1954
- 38) Angabe der F. Boehringer & Söhne, Mannheim.
- 39) Bein, J.H.: Zur Pharmakologie des Reserpin, eines
 neuen Alkaloids aus Rauwolfia serpentina
 Benthams.
 Experientia 9, 107, 1953
- 40) Kroneberg, G.: Rescinamin, das zweite sedative Alkaloid
 aus Rauwolfia serpentina.
 Arzneimittelforschung 10, 579, 1956
- 41) Kroneberg, G.: Die pharmakologischen Grundlagen der
 Rauwolfia Therapie.
 C.F. Boehringer & Söhne, Mannheim,
 Therap. d. Monats 4, 122, 1957
- 42) Kroneberg, G.: Neue Aspekte des Reserpinwirkungsme-
 chanismus auf Grund experimenteller Un-
 tersuchungen.
 C.F. Boehringer & Söhne, Mannheim,
 Therap. d. Monats 5, 201, 1957
- 43) Bein, H.J., Gross, F., Tripod, J. und Meier, R.:
 Reserpin, ein neues, sehr wirksames
 Rauwolfiaalkaloid mit neuartiger zentra-
 ler Wirkung.
 Schweiz. med. Wschr. 42, 1007, 1953
- 44) Rubin, B. und Burke, J.C.:
 zitiert nach Kroneberg, G.
 Therap. des Monats 4, 122, 1958
 Die pharmakologischen Grundlagen der
 Rauwolfia Therapie.
 Fed. Proc. 13, 400, 1954

- 45) Achelis, J.D. und Kroneberg, G.:
Die Wirkung von Gesamtalkaloiden der
Rauwolfia serpentina und von Reserpin
am Hundeblutdruck.
Arzneimittelforschung 5, 204, 1955
- 46) Hildebrandt, F.:
Pharmakologie der neuesten Arzneimittel
zur Behandlung der Hypertonie.
Nauheimer Fortbildungslehrgänge 19, 124,
1953
- 47) Zipf, K.:
Zur Pharmakologie blutdruckwirksamer
Alkaloide.
Arzneimittelforschung 8, 475, 1957
- 48) Holzbauer, M. und Vogt, M.:
zitiert nach Kroneberg, G.
Therap. des Monats 4, 122, 1958
Die pharmakologischen Grundlagen der
Rauwolfia Therapie.
J. Neurochem. 1956
- 49) Kroneberg, G. und Schümann, H.J.:
Der Einfluss der Rauwolfia Alkaloide Reserpin
Rescinamin und Canescin auf den Katechola-
mingehalt im Nebennierenmark.
Arzneimittelforschung 4, 289, 1957
- 50) Buschbeck, H.:
Neue Erkenntnisse über die Ovarialfunk-
tion und ihre bildliche Darstellung.
Zbl. Gyn. 76, 1631, 1954
- 51) Selye, H.:
Textbook of Endocrinology.
Acta Endocrinologia Universite de Mon-
tréal 1947
- 52) Mühlbock, O.:
Die weiblichen Sexualhormone in der
Pharmakotherapie.
Verlag H. Huber, Bern 1948
- 53) Zondeck, B.:
Hormone des Ovariums und des Hypophy-
senvorderlappen.
Verlag Springer Wien 1935
- 54) Clauberg:
Handb. d. Gynäkologie von Veit-Stöckel
Bd. 9, 1936
- 55) Landgrebe, B.:
Über Erfahrungen mit Reserpin in der
psychiatrischen Klinik.
Die Medizinische 613, 1955

- 56) Flügel, Kieser: Kieser Referat: Erfahrungen mit Reserpin bei akuten Psychosen.
Neumann und Flügel: Diskussionsbeitrag.
C. F. Boehringer & Söhne, Mannheim,
Therap. d. Monats 5, 201, 1957
- 57) Jöchle, W.: Über den Einfluss des Lichtes auf Sexualentwicklung und Periodik bei Säugern.
Endocrinologie 33, 129, 1956
- 58) Berblinger: Handb. d. Gynäkologie von Veit-Stöckel
Bd. 9, 1936
- 59) Meier, F.X.: Über die Wirkung subcutaner Verabreichung von Sesamöl auf die Keimdrüsen der weissen Maus.
Zeitschr. f. experiment. Med. 112, 506, 1943
- 60) Weber, E.: Ein Rauwolfiaalkaloid in der Psychiatrie und seine Wirkungsähnlichkeit mit Chlorpromazin.
Schweiz. med. Wschr. Nr. 34, 1954
- 61) Huschke: Referat: Erfahrungen mit Reserpin in kleineren Dosen in der Universitätsklinik Erlangen.
C. F. Boehringer & Söhne, Mannheim,
Therap. d. Monats 5, 204, 1957
- 62) Faust: Referat: Hinweis auf den Reserpinwirkungsmechanismus im Stoffwechsel.
C. F. Boehringer & Söhne, Mannheim,
Therap. d. Monats 5, 202, 1957
- 63) Anand, B.: zitiert nach Kennedy G.C.
Ciba Foundation, Colloquia on Endocrinology. Vol. IV, New York
The coordination of hypothalamic vegetative controls.
Jale J. Biol. Med. 24, 123, 1951
- 64) Buhr, G.: Über den Einfluss des Rauwolfiaalkaloids Reserpin auf Kreislauf, Atmung und Gesamtstoffwechsel des Menschen.
Zeitschr. f. Kreislaufforschung 46, 606, 1957
- 65) Kuschke, J.H. und Gruner, H.: Reserpin als Thyroxinantagonist.
Klin. Wschr. 32, 563, 1954

- 66) Zondeck, H.: Krankheiten der endokrinen Drüsen.
Verlag B. Schwabe, Basel 1953
- 67) Laqueur, G. L.: Adrenal Cortex and Hypothalamus.
Endocrinology 57, 44, 1955
- 68) Bargmann, W.: Zwischenhirn und Hypophyse.
Arch. f. Gynäkologie Bd. 183, 1953
- 69) Gaehtgens, G.: Mangelerährung und Generationsvor-
gänge
Verlag Thieme, Leipzig 1943
- 70) Zinser, H. K.: Die Zytodiagnostik in der Gynäkologie.
Verlag Springer 1957
- 71) Siegel, P. und Rothe, A.:
Über Östrogenwirkungen in der Menopause.
Dtsch. med. Wschr. 27, 1129, 1957
- 72) Arnold, O. H.: Der heutige Stand der medikamentösen
Hochdruckbehandlung.
Dtsch. med. Wschr. 50, 1984, 1956
- 73) Schneider, J. A.: Further Characterisation of Central
Effects of Reserpine.
Amer. J. Physiol. 118, 64, 1955
- 74) Bustamente, M., Spatz, H. und Weisschedel, E.:
Die Bedeutung des Tuber cinereum des
Zwischenhirns für das Zustandekommen
der Geschlechtsreifung.
Dtsch. med. Wschr. 12, 289, 1942

LEBENS LAUF

Am 8. Dezember 1932 wurde ich als Sohn des Hoteliers Paul Stephan und seiner Ehefrau Martha, geb. Hübel in Breslau geboren. Nach Volks- und Mittelschulbesuch in Breslau erfolgte nach der Ausweisung aus Schlesien der Übergang zur Lessingschule, Oberschule in Aufbauform, in Braunschweig, an der ich am 22. Februar 1954 das Zeugnis der Reife erhielt.

Mein Medizinstudium begann ich mit dem Sommersemester 1954 an der Georgia - Augusta in Göttingen. Nach der am 25. Juli 1956 in Göttingen bestandenen ärztlichen Vorprüfung setzte ich mein Studium mit dem Wintersemester 1956/57 an der medizinischen Fakultät der Universität München fort und legte im Dezember 1959 das Staatsexamen ab.



